

ZUR URINAUSSCHIEDUNG VON TRYPTOPHANMETABOLITEN BEI TUMORRATTEN
UND TUMORPATIENTEN NACH EINWIRKUNG IONISIERENDER STRAHLEN

HORST P. ALBERT

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0058

Fachbereichs-Dekan:

Professor Dr. med. R. Wolf

Referent:

Professor Dr. med. H.-A. Ladner

Korreferent:

Professor Dr. med. L. Diethelm

Tag der mündlichen Prüfung:

6. Juni 1973

Gesamtherstellung:

Ditters Bürodienst

6501 HEIDESHEIM/Rhein

Tel.: 06132/5711



I. EINLEITUNG

Tryptophan ist eine für den Metabolismus von Tier und Pflanze unentbehrliche Aminosäure. So ist zum Beispiel die Indolelessigsäure, die durch oxidative Desaminierung aus dem Tryptophan entsteht, in Form des Auxin, ein Wachstumsstoff der Pflanze, der in der Spitze des Keimlings gebildet wird und eine Streckung der basalwärts gelegenen Zellen bewirkt (72). Bei Insekten ist das Tryptophan Grundsubstanz von Farbstoffen, den sogenannten Ommochromen. Im Stoffwechselgeschehen des Säugetierorganismus nimmt das Tryptophan ebenfalls eine zentrale Rolle ein. Für den Menschen ist es als eine essentielle Aminosäure zu bezeichnen. Das bedeutet, daß für die Synthese des Tryptophans im menschlichen Organismus weder α -Ketosäure noch andere geeignete Vorstufen zur Verfügung stehen, wie das für andere Aminosäuren der Fall ist. Tryptophan muß also dem menschlichen Organismus zugeführt werden.

Das Tryptophan ist Ausgangsstoff für einige andere wichtige Substanzen, die aus seinem Abbau synthetisiert werden. Ein Abbaupfad führt beim Menschen über 5-Hydroxy-Tryptophan durch Hydroxylierung und Decarboxylierung zum Serotonin. Diese, zu den körpereigenen Wirkstoffen zählende Substanz, ist insofern interessant, als sie in den Feyter'schen hellen Zellen des Darmes gebildet wird und blutdruckaktiv sein kann. Es wirkt peristaltik-anregend in einzelnen Schichten der Darmmuskulatur, ferner konstriktorisch auf die Gefäße. Bei Patienten mit Dünndarmkarzinoid beruht der symptomatische Flush auf einer Wirkung des, bei dieser Krankheit vermehrt gebildeten, Serotonins (92). Serotonin kommt auch in bestimmten Anteilen der ZNS vor. Hier scheint es am Zustandekommen einiger psychischer Faktoren mitzuwirken (92). Schließlich wird Serotonin besonders reichlich in Thrombozyten gespeichert. Es gilt als Fibrosierungsfaktor (72).

Ein anderer Abbaupfad des Tryptophans ist insofern bedeutungsvoll, da er über die Chinolinsäure zur Biosynthese eines Vitamins - des Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) - führt.

Tryptophan kann beim Menschen dieses Vitamin ersetzen. Es erfüllt in Form des NADH und NADP als Koenzym zahlreicher Dehydrogenasen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel sowie im Zitronensäurezyklus und in der Atmungskette (72) wichtige Funktionen.

Die Bedeutung des Tryptophanstoffwechsels wird auch verständlich durch die Beobachtung pathologischer Befunde bei Ausscheidungsuntersuchungen unter folgenden Bedingungen bzw. Erkrankungen: bei Schwangerschaft (25, 29, 171), bei Schlafentzug (91), bei chro-

nischen Alkoholikern (167), bei Rauchern (27), bei Fieber und Tuberkulose (118), bei Bilharziose (1), bei Hyperthyreose (37), bei Epilepsie (57, 67), bei BNS-Krämpfen (31), bei kindlichen Hirnschäden (63), bei Schizophrenie (10, 28, 45, 136), bei Sklerodermie (134, 153), bei Porphyrie (136), bei rheumatischer Arthritis (55, 128), bei Pellagra (61), bei Mongolismus (126), bei Nierentuberkulose, Nierensteinen und Blasendivertikulose (11) sowie bei zahlreichen hämatologischen Erkrankungen (6, 7, 34, 38, 40, 60, 103, 121, 141).

Geschichtlich ist zu erwähnen, daß das Tryptophan 1903 durch HOPKINS und COLE entdeckt wurde. 1904 klärte ELLINGER die Entstehung der Kynurensäure auf, eines Abbauproduktes des Tryptophans (44). Ein anderes Abbauprodukt, das Kynurenin, wurde von KOTAKE entdeckt und von BUTENANDT in seiner chemischen Struktur geklärt (72). Der Aufklärung des Tryptophanstoffwechsels dienten in den Jahren 1930 - 1945 insbesondere die Forschungen J. KOTAKE'S (84-90). Unter anderem berichtet KOTAKE 1936 über den Mechanismus der Kynureninbildung aus Tryptophan (89) und 1941 über die Bildung von Anthranilsäure aus Kynurenin (90). Mit der Erforschung des Tryptophanstoffwechsels und der daran beteiligten Enzymsysteme und Coenzyme sind die Namen vieler Wissenschaftler verbunden. An dieser Stelle seien nur einige genannt. 1931 wies KOTAKE die Kynureninase nach (84), 1941 ITAGAKI und NAKAYAMA die Pyrrolase. Beziehungen zwischen Tryptophan - Vitamin B₆ - Eiweißstoffwechsel sind seit 1946 durch LEPKOVSKY bekannt (99), BRAUNSTEIN (20, 21) fand 1949 weitere Zusammenhänge. Der Tryptophanabbau läßt sich nach dem heutigen Stand der Forschungen wie in Abb. 1 darstellen (8, 64, 65, 68, 112, 118, 123, 124, 125, 133, 139, 140).

Schema des Tryptophanabbaues

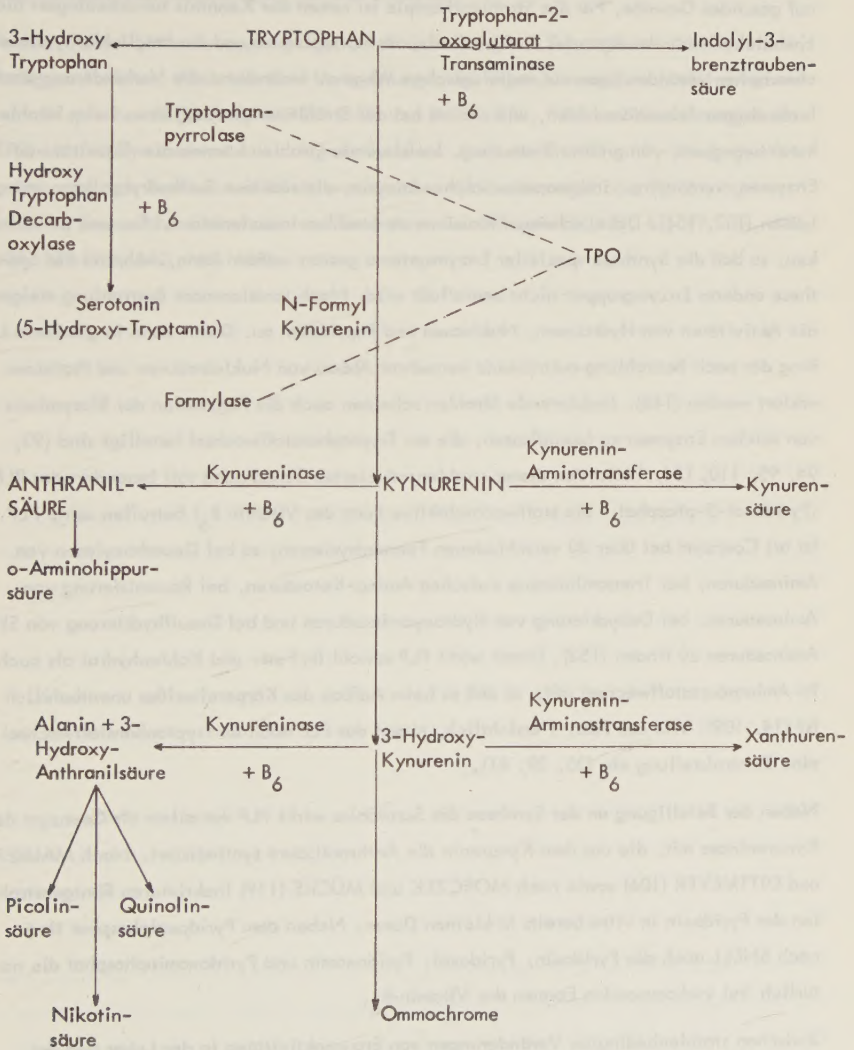


Abb. 1

Die zunehmende Anwendung der Strahlentherapie bei Tumorkranken, ferner die Anwendung radioaktiver Substanzen in Forschung und Technik zwingen zu Untersuchungen der biochemischen Vorgänge nach Einwirkung ionisierender Strahlen auf krankhaft verändertes und auf gesundes Gewebe. Für die Strahlentherapie ist neben der Kenntnis tumorbedingter biochemischer Veränderungen des Stoffwechsels, des Wirtsgewebes und der Möglichkeit, diese biochemischen Veränderungen auf radiologischem Wege zu verändern, die Verhinderung strahlenbedingter Sekundärschäden, wie sie uns bei der Strahlenerkrankung bzw. beim Strahlentumor begegnen, von größter Bedeutung. Ionisierende Strahlen können die Aktivität von Enzymen verändern, insbesondere solcher Enzyme, die reaktive Sulfhydrylgruppen enthalten (102, 154). Dabei scheinen ionisierende Strahlen induzierend auf Enzyme zu wirken, so daß die Synthese spezieller Enzymsysteme gestört werden kann, während die Synthese anderer Enzymgruppen nicht beeinflußt wird. Nach ionisierender Bestrahlung steigen die Aktivitäten von Hydrolasen, Nukleasen und Peptidasen an. Damit kann in gewissem Umfang der nach Bestrahlung auftretende vermehrte Abbau von Nukleinsäuren und Proteinen erklärt werden (146). Ionisierende Strahlen scheinen auch die Regulation der Biosynthese von solchen Enzymen zu beeinflussen, die am Tryptophanstoffwechsel beteiligt sind (93, 94, 95, 110, 154, 166). Von dieser strahlenreduzierten Schädigung soll besonders das PLP (Pyridoxal-5-phosphat = die stoffwechselaktive Form des Vitamin B₆) betroffen sein. PLP ist als Coenzym bei über 20 verschiedenen Fermentsystemen, so bei Decarboxylasen von Aminosäuren, bei Transaminierung zwischen Amino-Ketosäuren, bei Racemisierung von Aminosäuren, bei Dehydrierung von Hydroxyaminosäuren und bei Desulfhydrierung von SH-Aminosäuren zu finden (152). Damit wirkt PLP sowohl im Fett- und Kohlenhydrat als auch im Aminosäurestoffwechsel mit, so daß es beim Aufbau des körpereigenen Eiweißes unentbehrlich ist (14, 109). Wie aus Abb. 1 ersichtlich, nimmt das PLP auch im Tryptophanstoffwechsel eine Zentralstellung ein (35, 39, 41).

Neben der Beteiligung an der Synthese des Serotonins wirkt PLP vor allem als Coenzym der Kynureninase mit, die aus dem Kynurenin die Anthranilsäure synthetisiert. Nach MAURER und DITTMEYER (106) sowie nach MORCZEK und MÜCKE (119) inaktivieren Röntgenstrahlen das Pyridoxin *in vitro* bereits in kleinen Dosen. Neben dem Pyridoxalphosphat sind nach SNELL auch das Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin und Pyridoxaminphosphat die natürlich frei vorkommenden Formen des Vitamin-B₆.

Zwischen strahlenbedingten Veränderungen von Enzymaktivitäten in der Leber und der Urinausscheidung von Tryptophanmetaboliten bestehen offensichtlich enge Beziehungen: HARTWIG und BÖWING (62) deuten einen Xanthurensäureanstieg nach Ganzkörperbestrah-

lung (GKB) an Ratten als Ausdruck einer Verarmung des Säugetierorganismus an B₆-Vitamin nach Bestrahlung. Untersuchungen von LEPPÄNEN (100) ergaben, daß Patienten mit Tumoren nach Bestrahlung neben einer erhöhten Xanthurensäure (Xs) - auch eine erhöhte 3-Hydroxyanthranilsäureausscheidung (3-HAs) aufweisen.

Andere frühere Untersuchungen gelten der Ausscheidung von Tryptophanmetaboliten bei malignen Tumoren. Auch hier sind Veränderungen des Tryptophanstoffwechsels nachgewiesen. So sprechen ICHII (69), WOOD (173) und SHIBA (150, 151) von Veränderungen der TPO und der Kynureninase bei malignen Tumoren. Auch der Gehalt an Pyridoxin im Wirtsgewebe soll von Tumoren beeinflußt werden bzw. Pyridoxinmangel oder Pyridoxingaben scheinen ihrerseits das Wachstum von Tumoren zu beeinflussen (16, 17, 47, 49, 101, 107, 108, 113-116, 142, 149, 169).

II. EIGENE FRAGESTELLUNG

Im Rahmen dieser Arbeit soll der Versuch zur weiteren Klärung folgenden Problems unternommen werden: können durch Konzentrationsmessungen der Tryptophanmetabolite Anthranilsäure (As) und Kyurenin (Ky) im 24-Stunden-Urin bei Mensch und Ratte Rückschlüsse auf Veränderungen der am Tryptophanstoffwechsel beteiligten Enzymsysteme gezogen werden? Dazu beobachten wir die Ausscheidungen dieser beiden Metabolite über einen längeren Zeitraum nach Einwirkung ionisierender Strahlen und bei Tumorwachstum. Es erscheint uns dabei zweckmäßig, zunächst Ganzkörperbestrahlung (GKB) an Ratten vorzunehmen. Hierzu muß erwähnt werden, daß Untersuchungen über die Urinausscheidung von Tryptophanmetaboliten nach GKB schon in den Arbeiten der Freiburger Arbeitsgruppe um LANGENDORFF (94-98, 111, 158, 159) vorliegen. Ihre Ergebnisse zeigen, daß es nach GKB von Mäusen zu veränderten Konzentrationen von Ky und As im Urin und zu Veränderungen der Aktivitäten von am Tryptophanstoffwechsel beteiligten Enzymen in der Leber der Mäuse kommt. Da diese Untersuchungen aber, wie erwähnt, an Mäusen vorgenommen wurden, wählen wir Ratten als Versuchstiere, um festzustellen, ob auch bei dieser Tierspezies ähnliche Veränderungen der Ky- und As-Ausscheidung im Urin auftreten. LANGENDORFF und STREFFER bestrahlten mit Dosen von 540, 690 und 810 R. Wir wählen Dosen von 300 R, die wir als Einzeldosis (ED) und fraktioniert, d.h. in mehreren kleineren Einzeldosen applizieren. Einmal wollen wir feststellen, ob es auch schon bei dieser relativ geringen Dosis von 300 R zu Veränderungen der Urinausscheidung der beiden Tryptophanmetabolite kommt; zum anderen wollen wir mit Hilfe der fraktionierten Bestrahlung die sogenannte Schwellendosis erfassen. Darunter möchten wir die Dosis verstehen, bei der es infolge der Strahlenwirkung erstmalig zu meßbaren Veränderungen der Ausscheidung von Ky und As im Urin kommt.

Da auch die oben erwähnten Veränderungen der TPO- und Kynureninase-Aktivität bei tumortragenden Tieren auf Veränderungen der Ausscheidung von Tryptophanmetaboliten schließen ließen, untersuchten wir zusätzlich die Urinausscheidung von Ky und As während des Wachstums von Transplantationstumoren bei Ratten.

Außerdem war von Interesse, die gleichzeitige Einwirkung beider Einflüsse, Röntgenbestrahlung und Tumorwachstum, auf den Tryptophanstoffwechsel zu untersuchen. Wir bestrahlten aus diesem Grunde Ratten mit implantierten Tumoren. Zunächst verwandten wir zu dieser Teilkörperbestrahlung (TKB) eine einmalige Dosis von 1000 R. In zwei weiteren Versuchsreihen verabfolgten wir, in Anlehnung an die Versuche mit GKB, die TKB als fraktionierte

Bestrahlung in folgender Weise: 4×250 R an 4 aufeinanderfolgenden Tagen, sowie 4×250 R mit jeweils einem Abstand von vier Tagen zwischen den vier Bestrahlungstagen. Diese Form der fraktionierten TKB wurde gewählt, da sie Bedingungen nahe kommt, wie sie bei der Bestrahlung von Tumorpatienten in der Klinik angewendet werden.

In einer weiteren Versuchsreihe bestimmten wir die Ky- und As-Ausscheidung im Urin tumortragender Ratten nach Verabreichung von Cyclophosphamid, einem Zytostatikum.

Um nach Parallelen zwischen den Ergebnissen bei TKB an Säugetieren und an Menschen zu suchen, bestimmten wir in einer weiteren Versuchsreihe die Konzentrationen von Ky und As im Urin von neun Patienten während und nach Tumorteilkörperbestrahlung.

Es sei noch einmal besonders betont: für einen biologisch wirksamen Strahlenschutz ist die Kenntnis von der Wirkung ionisierender Strahlen auf den Stoffwechsel von gesundem Gewebe unerlässlich. Da die Anwendung ionisierender Strahlen am gesunden Menschen zu Forschungszwecken abzulehnen ist, sind hierfür Tiere heranzuziehen und hierin liegt die Bedeutung tierexperimenteller Untersuchungen für die Humanmedizin. So verglichen wir unsere eigenen tierexperimentellen Ergebnisse mit den bei Patienten gewonnenen Ergebnissen sowie den Untersuchungen anderer Autoren.

Abschließend sei erwähnt, daß die vorliegende Arbeit im Rahmen einer größeren Untersuchungsreihe, die am Institut für Medizinische Strahlenkunde in Mainz durchgeführt wurde, vorgelegt wird.

III. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODE

1. Tiere

Als Versuchstiere dienten Ratten des Wistarstammes Af/Han. Das Durchschnittsgewicht der Tiere betrug 180-200 Gramm. Jeweils vier Ratten waren für die Dauer der Versuche in einem Stoffwechselkäfig untergebracht, mit dem der 24-Stunden-Urin gewonnen werden konnte. Die Bestrahlung erfolgte mit einer Röntgenapparatur der Firma Siemens-Reiniger, Erlangen, "Stabilipan" bei 250 KV und 15mA jeweils zwischen 13 und 15 Uhr. Das in dem Strahlengang befindliche Cu-Filter war bei GKB 1 mm, bei TKB 0,5 mm. Der Fokus-Tier-Abstand betrug bei beiden Bestrahlungsarten 40 cm. Die verabreichte Strahlendosis konnte gleichzeitig mittels eines Siemens-Dosimeters gemessen werden. Zur GKB befand sich jeweils ein Tier in einem Plastikkasten. Bei der TKB wurden die Tiere ebenfalls einzeln bestrahlt. Sie waren bis auf die zu bestrahlende Tumorregion mit einem Bleimantel abgedeckt. Als Narkose erhielten die Tiere jeweils 10 mg Trapanal intraperitoneal injiziert.

Zur Tumortransplantation injizierten wir den Tieren 0,2 ml von in NaCl gelöstem Gewebe eines T58-Lymphosarkoms (35). Bis auf den Versuch, der die Ermittlung der Anthranilsäure- und Kynureninausscheidung während des frühen Tumorstadiums zum Ziel hatte, begannen die entsprechenden Bestimmungen ca. 14 Tage nach der Tumortransplantation. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Transplantationstumoren Haselnußgröße.

Zur Bestimmung der Ausscheidung der Tryptophanmetabolite wurde die 24-Stunden-Gesamturinmenge jeweils eines Käfigs benutzt. Die Abnahme des Urins erfolgte regelmäßig um 7 Uhr morgens; die Gesamtmenge wurde bestimmt und anschließend jeweils ca. 15 ml zentrifugiert - 10 Minuten lang bei 10 000 U/min. Die biochemische Trennung der Metaboliten führten wir bei allen Versuchen nach der Methode von BROWN und PRICE (23) mittels Ionenaustauschsäulen durch. Anthranilsäure und Kynurenin bestimmten wir quantitativ mit Hilfe einer Diazotierungs- und Kupplungsreaktion. Hierzu versetzten wir 2 ml des Eluats Kynurenin mit 1 ml 9n NaOH, wobei unter Wasserkühlung kräftig geschüttelt wurde. Dieser Probe, als auch 3 ml des Eluats As, gaben wir je 0,2 ml einer 0,25%igen Natriumnitritlösung zu und nach genau 3 Minuten, zur Bindung der restlichen salpetrigen Säure, 0,2 ml einer 10%igen Ammoniumsulfaminatlösung. Nach weiteren zwei Minuten wurde das entstehende Diazoniumsalz mit 0,2 ml einer 0,25%igen Lösung von N-1-Naphthyläthylendiamindihydrochlorid gekuppelt. Die Lösungen kamen für drei Stunden in ein Wasserbad von 25°C, wobei sie eine rötlich-violette Färbung annahmen. Die Extinktion dieser

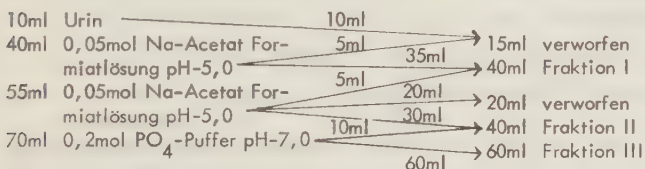
Farblösungen wurde im "Eppendorf" Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 420 m μ gemessen und die Konzentrationen von As und Ky mit Hilfe einer Eichkurve bestimmt.

Den Normalwert nach dieser Methode bestimmten wir auf folgende Weise: es wurde die Ausscheidung von As und Ky bei 80 männlichen und 48 weiblichen Ratten gemessen. Während der Untersuchungszeit befanden sich diese Normaltiere zu 4-er Gruppen in Stoffwechselkäfigen, so daß hierbei gleiche Bedingungen vorlagen wie bei den übrigen Versuchstieren. Aus den Ausscheidungswerten des Tierkollektivs wurde der Mittelwert bestimmt, den wir als den Normalwert definierten. Als Normalbereich definierten wir den Bereich des Mittelwertes $\pm$ der einfachen Standardabweichung der Einzelwerte.

Neben dieser Methode nach BROWN und PRICE kam bei einem Versuch zum Vergleich eine andere, nach STREFFER modifizierte Methode zur Anwendung (155, 156). Auch hier erfolgte die Fraktionierung durch Ionenaustauschsäulen. Die Einstellung der pH-Werte der verwendeten Lösungen erfolgte mit dem pH-Meter "Radiometer Kopenhagen". Die aufzutragenden Lösungen wurde mit Hilfe einer "Desaga-Vielfachschlauchquetschpumpe" durch Silikonschläuche von 0,5mm Innenweite auf die Säulen gebracht. Die Beschickung erfolgte so:

Aufgetragene Lösung

Aufgefangenes Eluat



Fraktion I enthielt Kx und Xs

Fraktion II " As

Fraktion III " Tr und Ky

Wir bestimmten hiermit die As- und Tr- Ausscheidung.

Die Konzentrationen wurden mit einem Spektralfluorometer nach "Zeiss" gegenüber Vergleichs- und Leerwertlösungen gemessen und zwar für:

As bei den Wellenlängen $M_1 = 325\text{ m}\mu$ und $M_2 = 400\text{ m}\mu$

Tr " " " " $M_1 = 365\text{ m}\mu$ " $M_2 = 440\text{ m}\mu$

Bestimmungen der Normalwerte für As- und Tr- Ausscheidung nach der Methode STREFFER:

sechs Tage lang wurden die Ausscheidungen an As und Tr im 24-Stunden-Urin von 24 männlichen unbehandelten in 4-er Gruppen in Stoffwechselkäfigen lebenden Ratten bestimmt.

Der aus den Werten gezogene Mittelwert ergab den Normalwert.

2. Patienten

Bestimmungen des Normalwertes beim Menschen: aus 30 As- und Ky-Ausscheidungswerten im 24-h-Urin von 3 männlichen, klinisch gesunden Personen im Alter von 25-30 Jahren, sowie aus 28 Ausscheidungswerten von 2 weiblichen, klinisch gesunden Personen im Alter von 24 Jahren wurde jeweils der Mittelwert gezogen, den wir als Normalwert definierten. Als Normalbereich definierten wir den Bereich $\pm$ der einfachen Standardabweichung der Einzelwerte. Ausgehend von den Normalwerten untersuchten wir im 24-Stunden-Urin von 7 männlichen und 2 weiblichen Patienten unterschiedlichen Alters die As- und Ky-Ausscheidung. Alle Patienten erhielten eine Bestrahlungstherapie wegen bösartiger Tumoren verschiedener Herkunft. Die As- und Ky-Bestimmung erfolgte nach der Methode BROWN und PRICE. Diagnose, Bestrahlungsart sowie weitere Befunde der einzelnen Personen wurden unter den Ergebnissen aufgeführt.

Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden, bei den Versuchen mit Ratten, der jeweilige Tagesmittelwert, bei den Patienten, der tägliche Ausscheidungswert berechnet und in ein Koordinatensystem eingetragen:

Abszisse: Bestimmungstage

Ordinate: bei Tieren der jeweilige Tagesmittelwert in $\mu\text{g}/\text{Tier und Tag}$
bei Patienten die 24-Stunden-Ausscheidung in mg/Tag

Bei den Versuchen mit Ratten wurde der Tagesmittelwert bestimmt, indem die täglichen Ausscheidungswerte aufaddiert und durch die Zahl der Tiere dividiert wurden.

Als Bezugsgrößen wurden in die folgenden Abbildungen der oben definierte Normalwert (NW) für As als durchgezogene, für Ky als gestrichelte und die $\pm$ einfache Standardabweichung als Parallele zur Abszisse eingetragen.

IV. ERGEBNISSE

a) RATTEN

1) Normalwerte

A) für 80 männliche Ratten:

As: Mittelwert: 92,03 γ /Tier und Tag (Standardabweichung $\pm 36,04 \gamma$)

Ky: Mittelwert: 71,89 γ /Tier und Tag (" " $\pm 33,58 \gamma$)

B) für 46 weibliche Ratten:

As: Mittelwert: 72,89 γ /Tier und Tag (Standardabweichung $\pm 31,50 \gamma$)

Ky: Mittelwert: 46,28 γ /Tier und Tag (" " $\pm 22,03 \gamma$)

2) GKB von 280 R an 40 weiblichen Ratten (Abb. 2, Tab. I, II)

A) As: am 2. Tag p.r. zeigt sich ein steiler Anstieg, der zugleich das Maximum des gesamten Verlaufes darstellt. Auch am 3. und 4. Tag p.r. ist die Ausscheidung erhöht, fällt dann in den unteren Normbereich ab. Am 9. Tag p.r. ist erneut ein geringer Anstieg zu erkennen, während am 12. und 13. Tag p.r. ein Abfall der Werte auftritt.

B) Ky: schon ein Tag nach der Bestrahlung zeigt sich eine Erhöhung der Ausscheidung. Sie stellt - wie bei der As am 2. Tag p.r. - das Maximum der Verlaufskurve dar. Diese Erhöhung bleibt bis zum 4. Tag p.r. bestehen, wird dann von einer Erniedrigung am 5. Tag p.r. (bei der As ebenfalls) gefolgt. Ein weiterer erhöhter Wert ergibt sich am 7. Tag p.r.. In der übrigen Zeit finden wir normale Ausscheidungen.

3) GKB von 12x25 R an 24 männlichen Ratten (Abb. 3, Tab. I, II)

A) As: am 3. Tag unserer Beobachtungen findet sich ein Anstieg, der, treppenförmig ansteigend, am 13. Tag mit 260 γ sein Maximum erreicht. Am 14. und 15. Tag, also drei Tage nach der letzten Bestrahlung, fallen die Ausscheidungswerte steil ab, liegen aber noch im oberen Normbereich.

B) Ky: für die Ky-Ausscheidung ergibt sich ein ähnliches Bild. Eine auffällige Erhöhung ist am 8. Tag nachzuweisen. Ähnlich wie bei der As kommt es in den nächsten Tagen bis zu einem Maximum von 195,0 γ am 11. Tag. Nach der letzten Bestrahlung beobachten wir einen steilen Abfall zu normalen Werten am 14. und 15. Tag. Am 9. und 11. Tag ist die Ky-Ausscheidung höher als die der As.

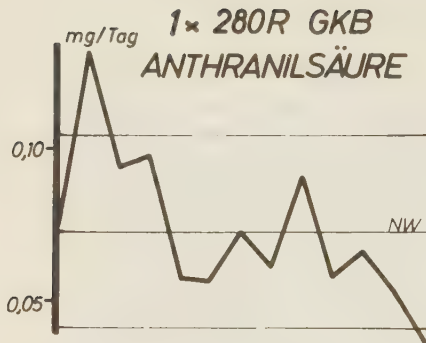


Abb. 2

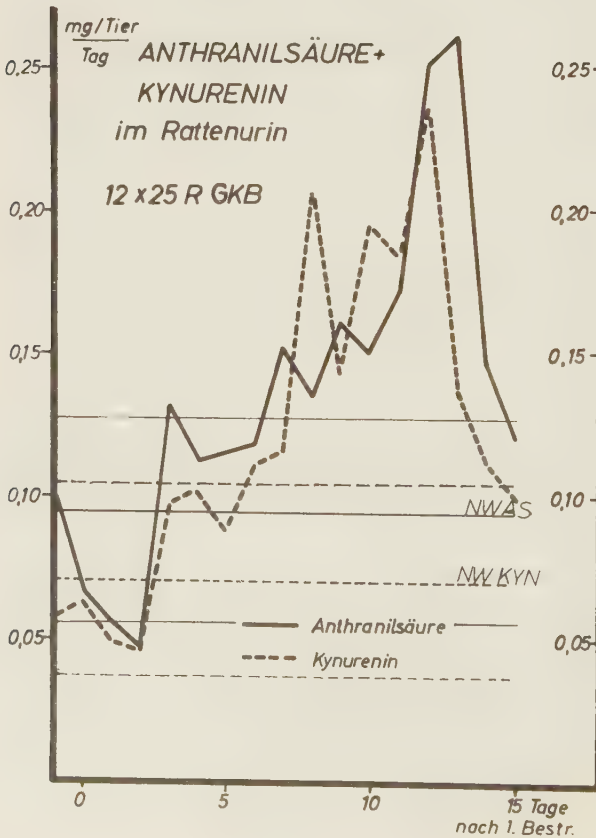
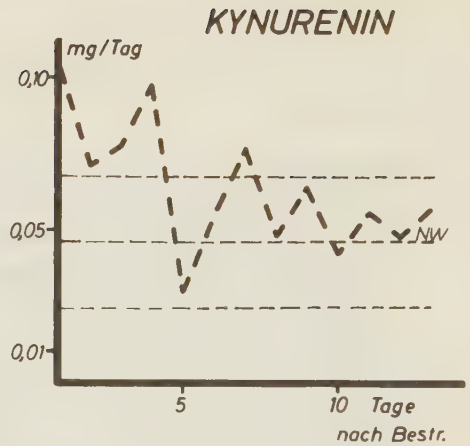


Abb. 3

4) GKB von 20x15 R an weiblichen Ratten (Abb. 4, Tab I, II)

- A) As: in der Verlaufskurve fallen 2 erhöhte Ausscheidungswerte am 11. und 21. Tag auf. Die übrigen Werte liegen bis zum 10. Tag im unteren Normbereich, nach dem 13. Tag im oberen Bereich der Norm.
- B) Ky: anfänglich ist die Ausscheidung erheblich vermindert, um - wie die der As - am 11. Tag stark erhöht zu sein. In den folgenden Tagen ergeben sich normale Ausscheidungen. Erneute Anstiege zeigen sich am 18. und 19. Tag, ferner am 22. und 24. Tag. Am 20. Tag finden wir eine starke Erniedrigung der Ausscheidungswerte.

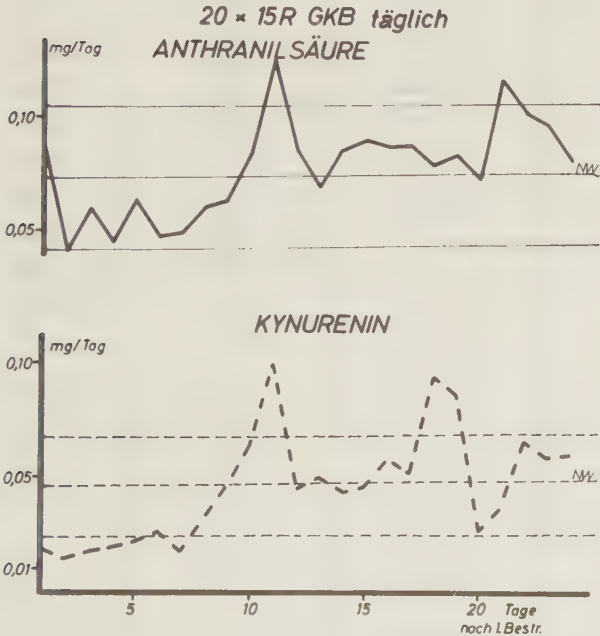


Abb. 4

Tab. 1: Urinausscheidung von Anthranilsäure bei GKB an Ratten (μ g/Tier und Tag)

Tage nach l. Be- strahlung	40 weibl. Ratten 1 x 280 R	20 weibl. Ratten 20 x 15 R	24 männl. Ratten 12 x 25 R
0	60,1	-	66,6
1	73,5	87,9	55,1
2	131,8	40,9	46,8
3	93,7	59,5	132,2
4	97,4	44,5	112,4
5	57,5	63,6	115,0
6	56,2	47,7	118,7
7	72,9	49,2	152,5
8	61,5	60,5	135,0
9	90,3	63,8	160,4
10	57,1	84,9	150,0
11	66,1	125,2	171,5
12	53,3	85,0	250,7
13	36,1	68,3	261,0
14		85,5	147,1
15		89,9	120,8
16		86,6	
17		87,2	
18		78,9	
19		83,9	
20		72,5	
21		117,0	
22		101,3	
23		96,1	
24		80,4	

Tab. II: Urinausscheidung von Kynureninsäure bei GKB an Ratten (μ /Tier und Tag)

Tage nach l. Be- strahlung	40 weibl. Ratten 1 x 280 R	20 weibl. Ratten 20 x 15 R	24 männl. Ratten 12 x 25 R
0	48,0	-	63,1
1	104,0	35,0	49,4
2	70,3	14,0	44,9
3	77,0	28,6	97,1
4	97,6	19,1	101,6
5	27,9	21,9	87,3
6	54,8	21,0	98,3
7	76,7	17,6	110,4
8	46,2	31,6	115,2
9	63,2	45,7	207,2
10	40,9	64,0	142,1
11	55,3	99,8	195,0
12	47,0	39,6	183,1
13	56,1	49,3	237,1
14		43,7	136,1
15		45,6	111,0
16		58,0	
17		51,8	
18		93,9	
19		85,5	
20		25,6	
21		37,1	
22		65,8	
23		58,8	
24		59,2	

5 a) Tumorwachstum bei 24 männlichen Ratten (Abb. 5, Tab. III)

- A) As: 6 Tage nach der Tumortransplantation kommt es zu einem steilen Anstieg der Ausscheidung. In den nächsten Tagen folgen normale Ausscheidungswerte. Am 11. Tag sehen wir einen erneuten Anstieg. Es folgen normale Werte und schließlich, am 15. Tag der Beobachtung, mit 199,5 γ der maximale Wert dieses Versuchs.
- B) Ky: nach zunächst normalen Werten folgt ein Anstieg, der am 8. Beobachtungstag ein Maximum erreicht. Ein weiterer Gipfel zeigt sich am 12. Tag. An den übrigen Tagen liegt die Ausscheidung im Normbereich.

5 b) Am 15. Tag nach der Tumortransplantation erhalten diese Tiere eine TKB von je 250 R an 4 aufeinanderfolgenden Tagen (Abb. 6, Tab. IV, V)

- A) As: am 1. Tag nach der Bestrahlung fallen die Ausscheidungswerte vom Maximum am Ende der Tumorwachstumsperiode auf normale Werte. Am 2. Tag nach der 1. Bestrahlung steigt die Ausscheidung langsam an und ist vom 5. - 7. Tag der Beobachtung auffällig erhöht. Nach normalen Ausscheidungen am 8. und 9. Tag beobachten wir am 10. Tag einen nochmaligen Anstieg.
- B) Ky: den erniedrigten Ausscheidungen an den letzten Tumorwachstumstagen folgen am 2. Tag nach der 1. Bestrahlung normale Werte. Am 5. und 7. Tag ist die Ausscheidung - wie der des As - auffällig erhöht. An den letzten Beobachtungstagen liegen die Werte im Normbereich.

6) TKB von 4 x 250 R in 4-tägigen Abständen an 24 männlichen Ratten (Abb. 7 und 8, Tab. IV, V)

- A) As: bereits einen Tag nach der ersten Bestrahlung kommt es zu einer Erhöhung der Ausscheidung. Auffällig erhöht ist die Ausscheidung vom 4. Tag bis zum Ende der Untersuchung. Besondere Gipfel zeigen sich am 10., 11., 12. und 14. Tage.
- B) Ky: die Ausscheidungskurve ähnelt in ihrem Verlauf sehr der As. Sehr hohe Werte ergeben sich am 9. - 12., sowie am 14. und 15. Tag.

7) TKB von 1x1000 R an 24 männlichen Ratten (Abb. 6 und 8, Tab. IV, V)

- A) As: die Ausscheidungskurve deutet bereits am 2. und 3. Tag p.r. einen Anstieg an, jedoch liegen die Werte noch im oberen Normbereich. Stark erhöht ist die Ausscheidung vom 8. bis zum 12. Tag. Das Maximum findet sich mit 188,1 γ am 10. Tag.
- B) Ky: die Verlaufskurve der Ky-Ausscheidung korrespondiert bis zum 7. Tag p.r.

mit der der As. In den folgenden Tagen beobachten wir einen allmählichen Anstieg bis zum Maximum von 112,7 μ g am 11. Tag p.r. Am 12. Tag p.r. findet sich ein normaler Wert.

- 8) Injektion von 20 mg Cyclophosphamid im Anschluß an ein 14-tägiges Tumorstadium bei 24 weiblichen Ratten (Abb. 5, Tab. VI)
- A) As: am 2. Tag auf die Cyclophosphamidgabe hin erfolgt ein Abfall der zuvor erhöhten As-Ausscheidung auf normale Werte.
- B) Ky: die Ky-Ausscheidung zeigt im Verlauf ein mit der As-Ausscheidung identisches Bild.

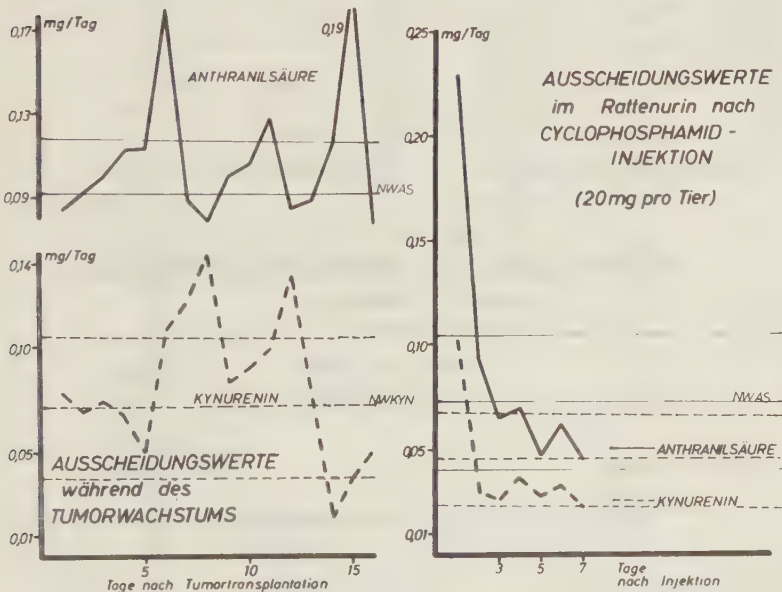


Abb. 5

ANTHRANILSÄURE und KYNURENIN im Rattenurin nach lokaler Tumorbestrahlung (T - Lymphosarkom) mit

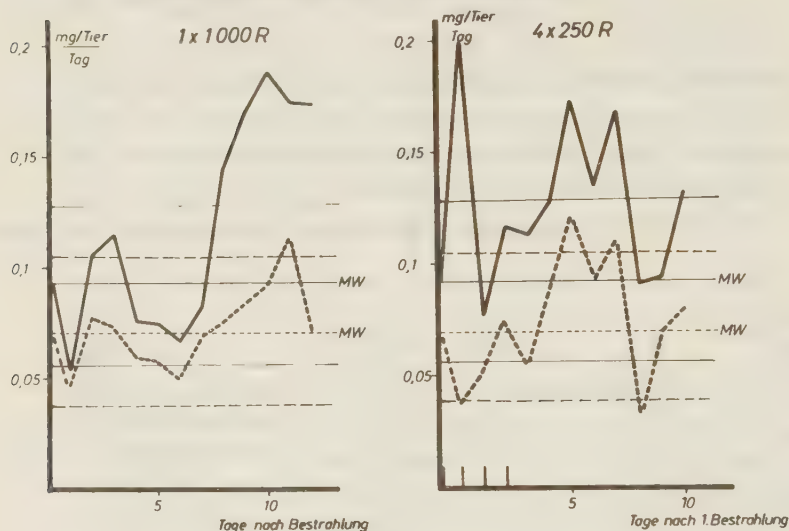


Abb. 6

ANTHRANILSÄURE- und KYNURENIN- AUSSCHIEDUNG

im 24 Std-Urin von TUMORRATTEN
nach Lokalbestrahlung von

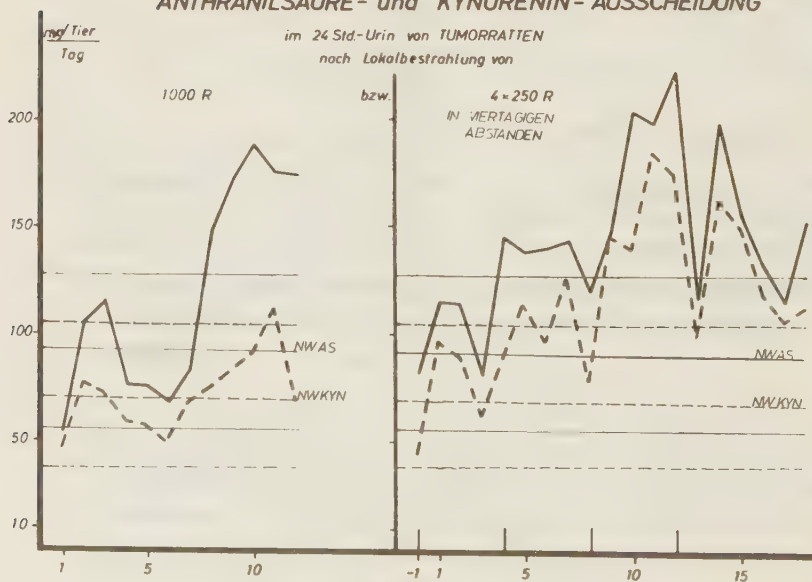


Abb. 7

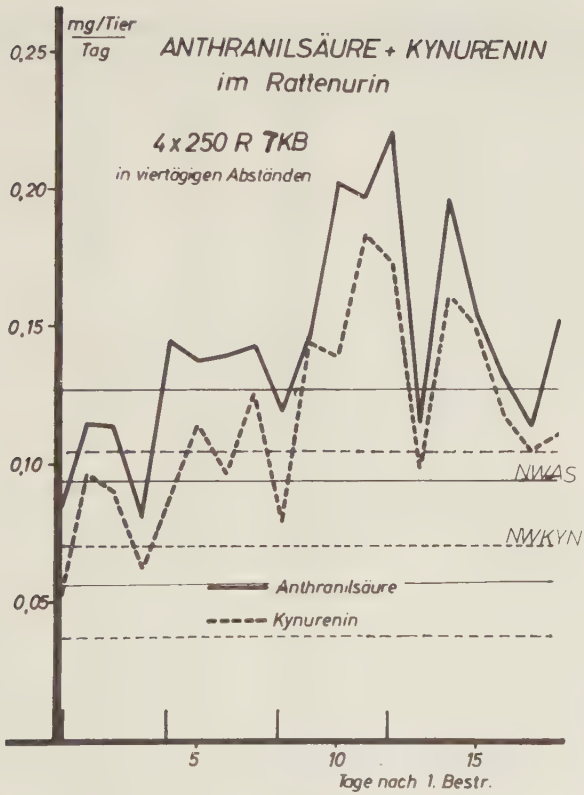


Abb. 8

Tab. III: Urinausscheidung von Anthranilsäure und Kynurenin während Tumorwachstum und anschließender TKB mit 4 x 250 R an 4 aufeinanderfolgenden Tagen an 24 männlichen Ratten

Tage nach Tumortransplantation bzw. nach der 1. Bestrahlung	As (μ /Tier und Tag)	Ky (μ /Tier und Tag)
1	84,7	78,5
2	92,2	69,1
3	100,1	74,6
4	113,4	67,8
5	113,6	50,0
6	179,9	108,1
7	120,5	121,7
8	78,6	144,7
9	100,9	82,4
10	106,4	85,0
11	127,4	99,1
12	84,6	134,0
13	88,5	71,0
14	116,5	17,8
15	199,5	37,3
1. p.r.	76,4	51,9
2. p.r.	116,5	73,3
3. p.r.	113,3	53,4
4. p.r.	127,8	88,4
5. p.r.	173,1	122,3
6. p.r.	135,1	92,4
7. p.r.	168,3	111,1
8. p.r.	90,6	29,3
9. p.r.	121,4	79,4
10. p.r.	132,9	78,7

Tab. IV: Urinausscheidung von Anthranilsäure bei TKB an tumortragenden Ratten
(μ /Tier und Tag)

Tage nach 1. Be- strahlung	24 männl. Ratten 1 x 1 000 R	20 männl. Ratten 4 x 250 R an 4 auf- einanderfolgenden Tagen	24 männl. Ratten 4 x 250 R in 4-tägi- gen Abständen
1	54,2	76,4	114,6
2	105,6	116,5	113,5
3	115,5	113,3	81,2
4	76,2	127,8	144,9
5	75,9	173,1	137,8
6	68,0	135,1	139,2
7	83,1	168,3	143,5
8	147,0	90,6	119,3
9	171,3	121,4	148,0
10	188,1	132,9	203,3
11	175,2		197,3
12	173,9		221,7
13			116,4
14			197,6
15			155,5
16			131,9
17			114,8
18			152,8

Tab. V: Urinausscheidung von Kynureninsäure bei TKB an tumortragenden Ratten
(γ /Tier und Tag)

Tage nach 1. Be- strahlung	24 männl. Ratten 1 x 1 000 R	20 männl. Ratten 4 x 250 R an 4 auf- einanderfolgenden Tagen	24 männl. Ratten 4 x 250 R in 4-tägi- gen Abständen
1	46,0	51,0	96,5
2	77,9	73,3	89,7
3	72,9	53,4	61,9
4	59,9	88,4	98,4
5	57,5	122,3	115,5
6	49,7	92,4	96,6
7	68,4	111,1	126,1
8	75,0	29,3	77,8
9	83,1	79,4	145,0
10	91,8	78,7	139,6
11	112,7		184,9
12	70,5		173,4
13			97,9
14			162,7
15			149,6
16			118,5
17			105,4
18			112,8

Tab. VI : Anthranilsäure- und Kynureninausscheidung nach Injektion von Cyclophosphamid bei 24 tumortragenden männlichen Ratten

Cyclophosphamid in mg	Beobachtungstage	As (μ /Tier u. Tag)	Ky (μ /Tier u. Tag)
20	0	-	-
20	1	229,0	102,8
20	2	93,4	29,8
20	3	65,0	25,3
20	4	69,4	37,0
	5	46,8	27,1
	6	62,4	32,8
	7	45,1	22,0

Anmerkung: Die Werte des 7. Tages ergeben sich aus der Ausscheidung von 16 Tieren, da am 6. Tage p.i. 8 Tiere verstarben.

9. Methodenvergleich

- A) Normalwerte: bei 24 männlichen Ratten wird die Normalausscheidung von As nach der Methode BROWN und PRICE sowie nach der Methode STREFFER über 6 Tage gemessen. Danach erhalten wir: nach der Methode BROWN und PRICE einen Mittelwert von 92,03 γ /Tier und Tag; nach der Methode STREFFER einen Mittelwert von 20,9 γ /Tier und Tag, der damit um den Faktor 4,4 unter dem nach der Methode BROWN und PRICE ermittelten Wert liegt.
- B) As-Ausscheidung von 16 männlichen, tumortragenden Ratten: Aus der Gegenüberstellung (Abb. 9, Tab. VII) ergeben sich ähnliche Bilder der Verlaufskurven. Der nach der Methode STREFFER aus den Werten der 12 Bestimmungstage berechnete Mittelwert liegt um den Faktor 4,2 unter dem Mittelwert der Methode BROWN und PRICE - ähnlich wie schon bei dem Vergleich der Normalwerte.

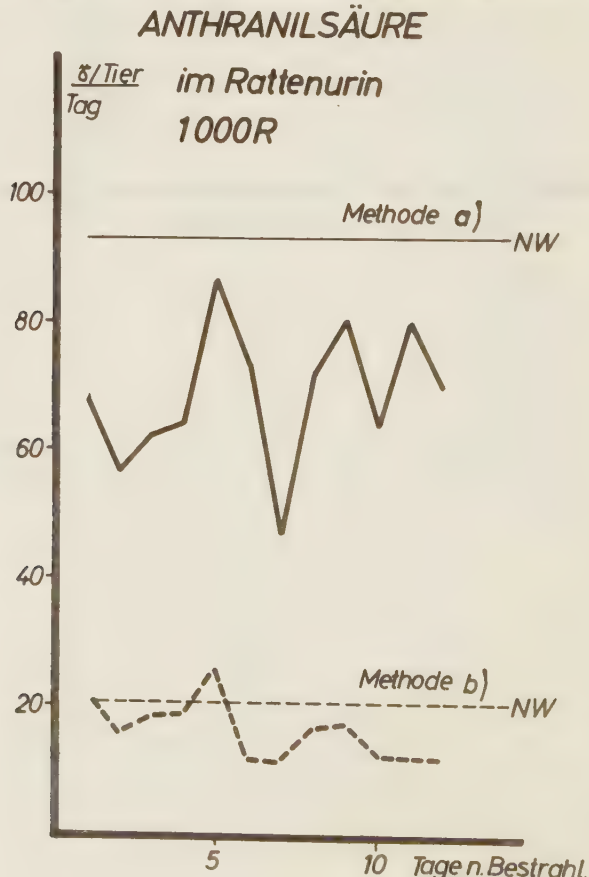


Abb. 9

Tab. VII: Anthranilsäureausscheidung bei Tumorwachstum und TKB mit $1 \times 1\,000$ R
an 16 männlichen Ratten im Methodenvergleich (γ /Tier und Tag)

Beobachtungstage	Methode BROWN und PRICE	Methode STREFFER
1	67,9	22,2
2	56,5	15,8
3	62,4	18,4
4	64,4	18,9
5	86,6	26,3
6	73,9	11,8
7	47,0	11,6
8	71,7	16,9
9	80,5	17,3
10	63,8	12,6
11	80,2	12,4
12	70,3	12,1

b) PATIENTEN

1) Normalwerte

I) Männer

A) As: Mittelwert 4,28 mg/Tag (Standardabweichung $\pm 1,43$ mg/Tag)

B) Ky: Mittelwert 2,71 mg/Tag (" " $\pm 1,84$ mg/Tag)

II) Frauen

A) As: Mittelwert 4,92 mg/Tag (Standardabweichung $\pm 2,67$ mg/Tag)

B) Ky: Mittelwert 3,36 mg/Tag (" " $\pm 2,84$ mg/Tag)

2) Patientin A. N., 77 J. (Abb. 10)

Diagnose: Collum-Carcinom, Stadium III

histolog. nachgew. Plattenepithelcarcinom

Untersuchungszeitraum: 23.9. - 7.10.1969

Bestrahlungszeitraum: 25.9. - 23.10.1969

Bestrahlungsart: über je ein rechtes und linkes Bauch- und Gesäßfeld (Feldgröße 6 x 14 cm) werden unter divergierender Bestrahlung zur Aussparung der Beckenmitte bei einem Focus-Herd-Abstand von 50 cm und Fraktionierung in täglichen Herddosen von 270 r auf das li. Parametrium insgesamt 5.940 r Co^{60} , auf das re. Parametrium insgesamt 4.320 r Co^{60} , entsprechend 16 Serien rechts und 22 Serien links, appliziert.

A) As: im wesentlichen sind die Ausscheidungen dieser Patientin normal bis auf einen erhöhten Wert am 5. Tag sowie erniedrigte Werte vom 11.-15. Tag unserer Beobachtung.

3) Patientin E. B., 37 J. (Abb. 11)

Diagnose: Collum-Carcinom, Stadium III,

histolog. nachgew. Plattenepithel-Carcinom

Untersuchungszeitraum: 16.8. - 1.9.1969

Bestrahlungszeitraum: 18.8. - 20.9.1969

Bestrahlungsart: über je ein rechtes und linkes Bauch- und Gesäßfeld (Feldgröße 7 x 14 cm) werden unter divergierender Bestrahlung zur Aussparung der Beckenmitte bei einem FHA von 50 cm und Fraktionierung in täglichen DH von 270 r insgesamt 8 000 r Co^{60} appliziert.

A) As: die Ausscheidung ist vom 1. - 4. Tag erhöht, mit einem deutlichen Gipfel am 3. Tag. Weitere Erhöhungen zeigen sich am 6., 7. und 10. Tag. In der übrigen Zeit liegen die Ausscheidungswerte im Bereich der Norm oder darunter.

B) Ky: wie bei der As finden wir erhöhte Ausscheidungswerte bis zum 4. Tag, ferner vom 6. - 10. Tag sowie am 14. Tag. An den übrigen Tagen ist die Ausscheidung normal.

4) Patient D.H., 31 J. (Abb. 12)

Diagnose: Lymphogranulomatose

primär li. Axilla (Lymphknoten wurde operativ entfernt und Morbus Hodgkin histologisch nachgewiesen), ferner beiderseits supraclavikulär sowie röntgenologisch nachweisbar, kirschgroße Lymphome im Bereich des re. unteren Hilus.

Untersuchungszeitraum: 15.8. - 6.9.1969

Bestrahlungszeitraum: 19.8. - 18.9.1969

Bestrahlungsart: bestrahlt werden

a) re. Hilus und Mediastinum über ein ventrales Direktfeld und zwei dorsale Schrägfelder von rechts und links (30° nach medial abgewinkelt, Feldgröße von je 10×12 cm) in 27 Sitzungen mit Telekobalt eine GDH von 4 050 r in Einzeldosen von je 150 r und
b) beide Halsseiten und Supraklavicularregionen über zangenförmig von ventral und dorsal angesetzten Feldern von je 8×12 cm Größe mit Telekobalt eine GDH von 4 050 r in 27 Sitzungen zu Einzeldosen von je 150 r.

- A) As: die Ausscheidung ist vom 1. - 8. Tag erhöht, mit zwei Gipfeln am 5. und 8. Tag, liegt in den folgenden Tagen im Normbereich, steigt am 16. Tag erneut an und ist bei zum Abschluß des Versuchs erhöht. Das Maximum liegt mit 12,6 mg am 19. Tag.
- B) Ky: wir finden eine weitgehend normale Ausscheidung. Nur am 8. Tag beobachten wir einen starken und am 23. Tag einen geringgradigen Anstieg. Ab dem 23. Beobachtungstag ergeben sich sowohl für As als auch für Ky keine brauchbaren Werte mehr, da sich die Lösungen nach der erfolgten Diazotierungs- und Kupplungsreaktion blau färben. Der Grund könnte in der Verabreichung von Novaminsulfon zu suchen sein, das der Patient von diesem Tag ab erhielt.

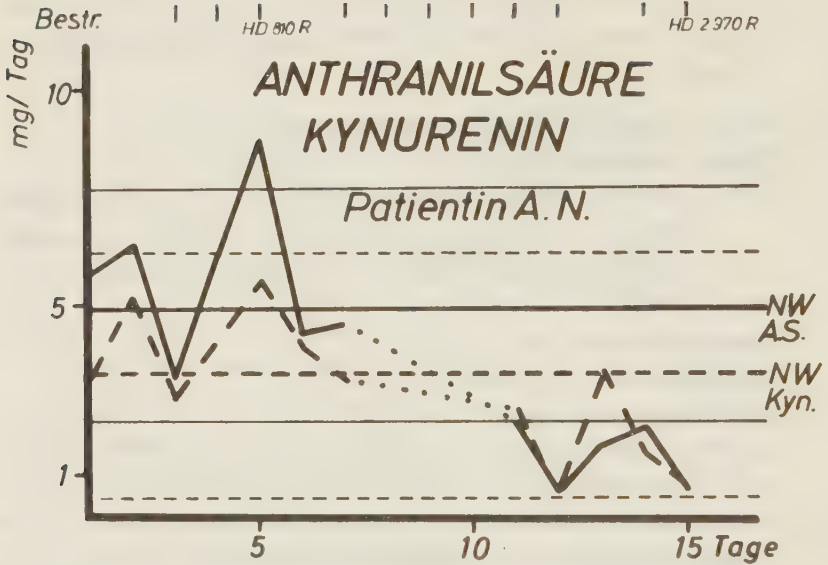


Abb. 10

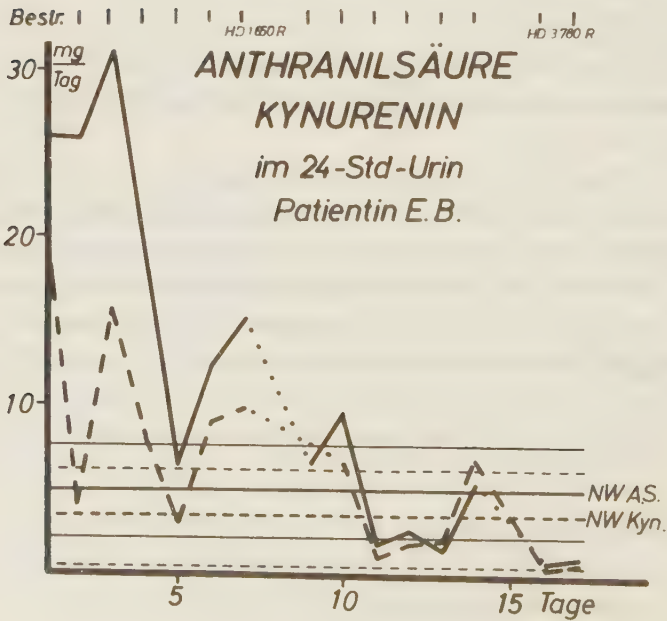


Abb. 11

5) Patient H. Sch., 22 J. (Abb. 13)

Diagnose: Morbus Hodgkin

Untersuchungszeitraum: 14.7. - 20.8.1969

Bestrahlungszeitraum: 14.7. - 19.8.1969

Bestrahlungsart: bestrahlt werden

- a) beide Halsseiten über ein re. und li. ventrales und dorsales Feld von je 10 x 12 cm Größe (30° Abwinkelung von dorsal nach cranial sowie, zur Schonung des Myelons, 5° Abwinkelung von dorsal nach lateral)
- b) prophylaktisch das Mediastinum über ein ventrales Feld von 11 x 14 cm Größe, sowie über ein re. und li. dorsales Feld von 5 x 14 cm (20° Abwinkelung nach medial) bei einem FDH von 50 cm mit Telekobalt in täglicher Fraktionierung von je 150 R in 27 Sitzungen zu einer GDH von 4 050 R.

- A) As: es fällt der hohe Wert zu Beginn des Versuches auf. Bereits einen Tag nach der 1. Bestrahlung messen wir eine normale Ausscheidung. Innerhalb des Verlaufs zeich- sich weitere Gipfel am 7., 14., 20., 27., 34. und 35. Tag. Es ist erkennbar, daß die Werte stets gegen Ende der Woche ansteigen und am Wochenanfang, also nach 2-tägiger Bestrahlungspause im Normbereich oder darunter liegen.
- B) Ky: es ergibt sich ein ähnliches Bild, die Ausscheidung liegt bis zum 3. Tag, ferner am 6., 14., 27. und 38. Tag über der Norm.

6) Patient A. K., 83 J. (Abb. 14)

Diagnose: Oesophagus-Carcinom, Sitz 6 cm proximal der Cardia, histologisch: stellen- weise epithelähnlich, überwiegend anaplastisch.

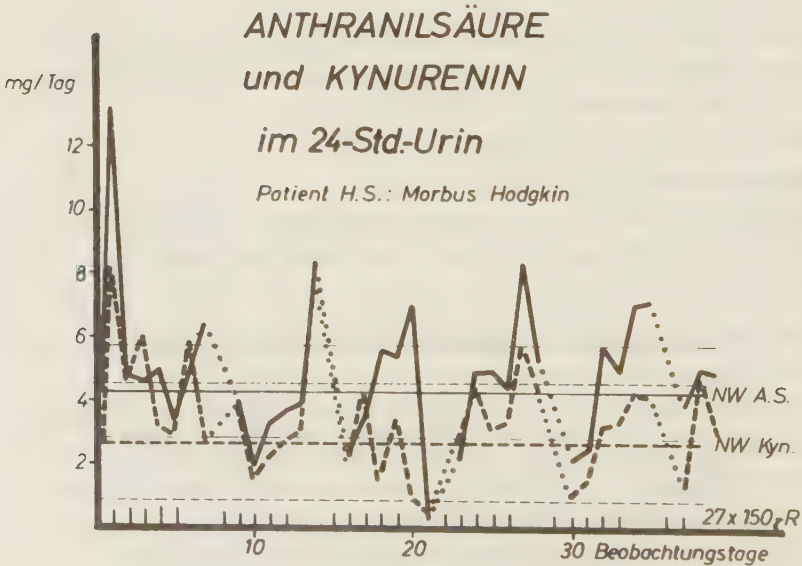
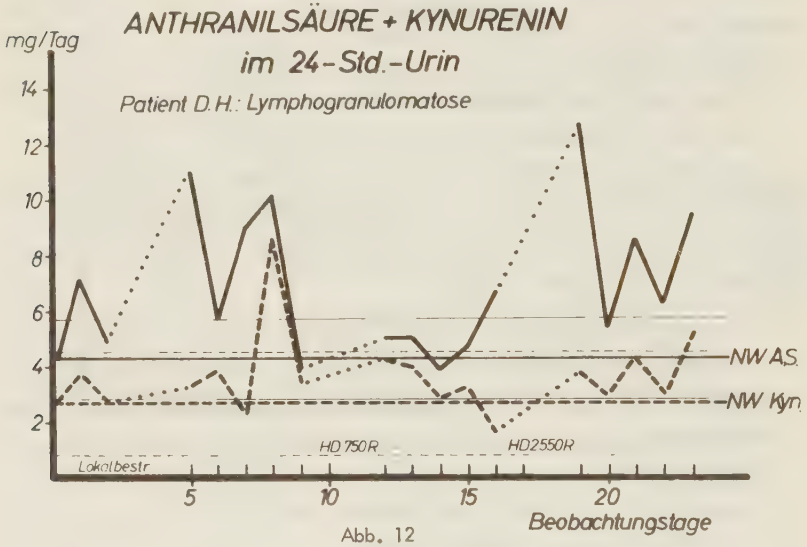
Untersuchungszeitraum: 1.8. - 6.9.1969

Bestrahlungszeitraum: 4.8. - 6.9.1969

Bestrahlungsart: Röntgenrotationsbestrahlung unter tiefen Therapiebedingungen (250 KV und 20 mA, 0,5 mm Cu) über ein Feld von 4 x 14 cm Größe in 30 Sitzungen von je 200 R zu einer GDH von 6 000 R.

- A) As: an den ersten Beobachtungstagen sind die Werte normal. Am 7. Tag, drei Tage nach ersten Bestrahlung, kommt es zu einem erkennbaren Anstieg, der am 9. Tag einen Gipfel erreicht. Nach einem bestrahlungsfreien Wochenende liegen die Werte unterhalb des Normbereiches. Sie steigen im Verlauf der Woche während der täglich- chen Bestrahlung steil an. Ähnlich ist es zu Beginn der nächsten Woche, die Werte fallen jedoch ab und liegen in der 4. Woche geringgradig über dem Normbereich.

- B) Ky: bis zum 16. Beobachtungstag verhält sich die Ausscheidung so, wie die der As.
Im Verlauf der 3. Woche zeigt sich nochmals ein Anstieg. Dann fallen die Werte ab
und bleiben bis zum Ende der Untersuchung im Normbereich.



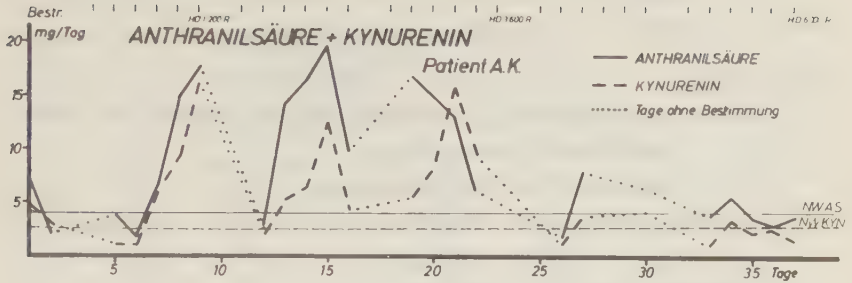


Abb. 14

7) Patient Ch. S., 64 J. (Abb. 15)

Diagnose: Oesophagus-Carcinom

Untersuchungszeitraum: 4.7. - 8.8.1969

Bestrahlungszeitraum: 3.7. - 8.8.1969

Bestrahlungsart: konventionelle Röntgenrotationsbestrahlung (250 KV und 20 mA, 0,5 mm Cu) in 30 Sitzungen mit je 200 R zu einer GDH zu 6 000 R.

- A) As: bis zum 5. Tag ist die Ausscheidung normal. Sie ist erhöht am 6. - 9., 13., 14. und am 18. - 35. Tag. Die Ausscheidungswerte liegen in Wochenmitte, also während der täglichen Bestrahlung, höher als zu Beginn der Woche.
- B) Ky: hier ist ein ähnliches Bild zu erkennen: die Ausscheidung ist erhöht am 6. - 9., 16., 21. - 23., 27. - 29., 34. und 35. Tag.

8) Patient Herbert K., 57 J. (Abb. 16)

Diagnose: Hypernephrom

Untersuchungszeitraum: 26.9. - 25.10.1969

Bestrahlungszeitraum: 30.9. - 25.10.1969

Bestrahlungsart: als Stehfeldbestrahlung Telekobalt in 24 Sitzungen von je 250 γ R bis zu einer GDH von 6 000 γ R.

- A) As: zwischen dem 1. und 7. Tag liegt eine erhöhte Ausscheidung vor. In der darauffolgenden Woche finden sich normale Werte. Weitere Erhöhungen messen wir am 15. - 23. und am 27. und 30. Tag des Untersuchungszeitraums.

B) Ky: es ergeben sich Parallelen zur As-Ausscheidung: am 1. - 7. und 20. - 30. Tag erhöhte, an den übrigen Tagen normale Werte.

9) Patient A. H., 70 J. (Abb. 17)

Diagnose: Harnblasenpapillome, histologisch: Übergang zu Malignität, da deutliche Kernpolymorphie und Hyperchromasie

Nebenbefund: leichter Diabetes mellitus

Untersuchungszeitraum: 20.9. - 26.9.1969

4.10. - 18.10.1969

Bestrahlungszeitraum: 1.9. - 17.10.1969

Bestrahlungsart: über ein ventrales sowie ein rechtes und linkes Blasenfeld (30° Abwinkelung nach medial) wird in 40 Sitzungen von je 200γ R eine GDH von 8 000 R appliziert.

A) As: die Ausscheidung ist während der gesamten Untersuchungszeit erhöht, besonders deutlich am 7., 20., 21. und 25. - 29. Tag (Maximum am 27. Tag).

B) Ky: die Ausscheidung liegt ausschließlich weit über der Norm. Besonders auffällige Gipfel finden wir am 20., 21. und 24. - 29. Beobachtungstag (Maximum am 26. Tag).

Zwischen dem 7. und 15. Beobachtungstag fallen die Werte aus, da sich die Lösungen nach der Diazotierungs- und Kupplungsreaktion blau verfärben. Der Patient erhält zu dieser Zeit Novaminsulfon.

10) Patient Heinz K., 36 J. (Abb. 18)

Diagnose: Zustand nach Operation eines mischzelligen Hypophysenadenoms

Untersuchungszeitraum: 12.8. - 27.9.1969

Bestrahlungszeitraum: 12.8. - 30.9.1969

Bestrahlungsart: Nachbestrahlung der Sellaregion über 2 opponierende Hypophysenfelder von 5×4 cm Größe mit zunächst einschleichenden Dosen. Telekobalt in 43 Sitzungen zu der GDH von $6\,000\gamma$ R wie folgt appliziert:

12.8. - 14.8. : je 50γ R

15.8. - 16.8. u. 18.8. : je 100γ R

19.8. - 30.9. : je 150γ R

A) As: die Ausscheidungswerte dieses Patienten sind erhöht am 19., 24., 40., 42. und 44. Tag, sonst weitgehend normal.

B) Ky: neben erhöhten Werten am 40. und 42. - 44. Tag ist auch diese Ausscheidung als normal zu bezeichnen.

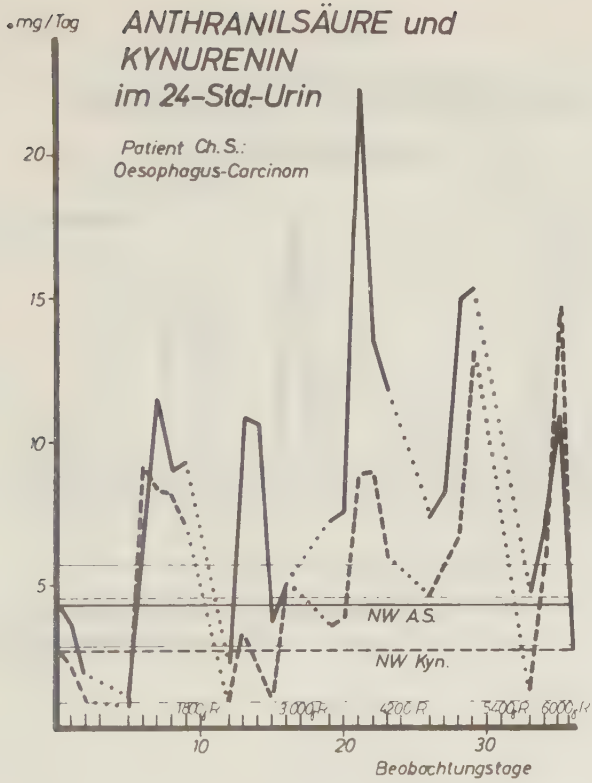


Abb. 15

ANTHRANILSÄURE u. KYNURENIN im 24-Std.-Urin

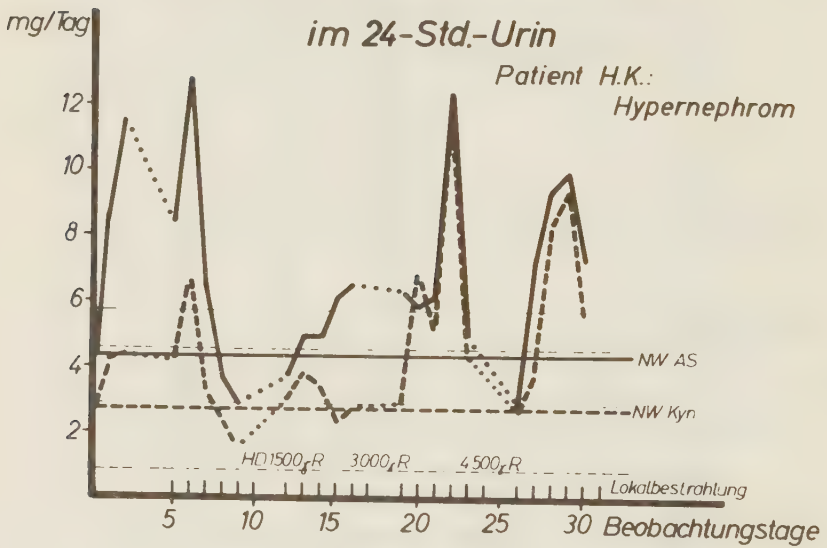


Abb. 16

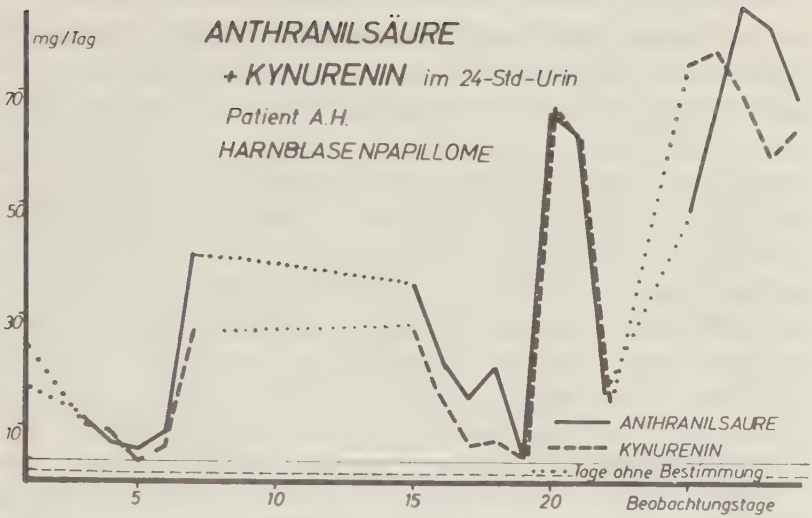


Abb. 17

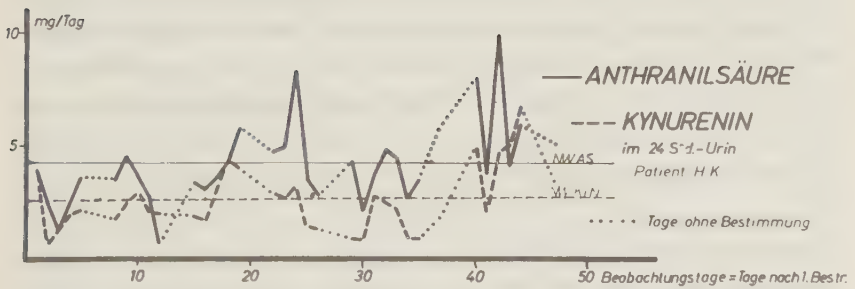


Abb. 18

V. DISKUSSION

Zur Urinausscheidung von As und Ky bei Ratten unter normalen Bedingungen liegen in der Literatur nur wenige Angaben vor. Hinsichtlich der Normalwerte finden BROWN und PRICE (23) für As $3,2 \mu\text{mol}/\text{Tier und Tag}$, das entspricht ca. $438,8 \mu\text{g}/\text{Tier und Tag}$, also erheblich mehr als die Ausscheidungswerte, die wir bei unseren Untersuchungen finden: $92,03 \mu\text{g}/\text{Tier und Tag}$ bei männlichen und $72,89 \mu\text{g}/\text{Tier und Tag}$ bei weiblichen Ratten. Für die Ky-Ausscheidung bei Ratten geben BROWN und PRICE eine Normalausscheidung von $0,5 \mu\text{mol}/\text{Tier und Tag}$, entspricht ca. $104 \mu\text{g}/\text{Tier und Tag}$, an. Unsere Werte betragen bei männlichen Ratten $71,89 \mu\text{g}/\text{Tier und Tag}$, bei weiblichen Ratten $46,28 \mu\text{g}/\text{Tier und Tag}$. ROSE und BROWN (145) stellen fest, daß bei männlichen Ratten die Kynureninaseaktivität höher ist als bei weiblichen Ratten. Da die Kynureninase das Enzym darstellt, das aus Kynurenin die Anthranilsäure synthetisiert (90, 112, 125), ist damit die unterschiedliche Normalausscheidung von As bei weiblichen und männlichen Ratten erklärt.

In den eigenen Untersuchungen erfolgt nach GKB von Ratten eine deutliche Beeinflussung des Tryptophanstoffwechsels mit Ausscheidungsänderungen des Ky und der As. Bereits eine einmalige GKB von 280 R löst Veränderungen der Urinausscheidung aus. Sowohl Ky als auch As werden schon am 1. bzw. 2. Tag p.r. vermehrt ausgeschieden. Erst nach 5 Tagen ist eine Rückkehr zu Normalwerten zu erkennen. Eine Beeinflussung der Konzentration von As und Ky schon durch niedrige Strahlendosen wird in dem Versuch der GKB mit $12 \times 25 \text{ R}$ deutlich. Der Strahleneinfluß macht sich bei der As am 3. Tag, beim Ky am 6. Tag p.r., also nach 75 bzw. 150 R , in einer Erhöhung der Ausscheidungswerte bemerkbar. Nach erneuter Bestrahlung nimmt die Ausscheidung weiterhin zu. 2 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis stellen sich dann wieder normale Werte ein. Nicht ganz so deutlich kommt der Effekt fraktionierter Bestrahlung bei GKB mit $20 \times 15 \text{ R}$ zum Ausdruck. Vielleicht liegt es daran, daß 15 R als Einzeldosis nicht ausreichen, um die "Schwellendosis" zu erreichen, nach deren Überschreitung jede weitere Dosis eine Verstärkung des Effektes bedeuten würde.

Dennoch scheint auch in diesem Versuch eine Summation der Strahlenwirkung vorzuliegen, da ein Anstieg beider Metabolite nach einer Gesamtdosis von 150 R zu erkennen ist. Weitere Versuche müßten abklären, ob diese Dosis von 150 R , einmalig oder in Fraktionierung verabfolgt, die Schwelle für eine strahleninduzierte Ausscheidungsänderung dieser beiden Tryptophanmetabolite darstellt. Da $20 \times 15 \text{ R}$ GKB einen 2. Anstieg beider Metabolite auslösen, für Ky nach ca. 280 R Gesamtdosis und für As 2 Tage nach Verabfolgung der Gesamt-

dosis von 300 R, zeigt sich eine Parallelität zu der einmaligen Verabfolgung von 280 R. Auch hier geht die Erhöhung der Ky-Ausscheidung der der As um einen Tag voraus. Neben PEARSON (129), der bei den Ratten nach GKB mit 500 R im Urin einen Konzentrationsanstieg von Vitamin B₆, Riboflavin, Niacin und Folsäure nachweist, finden sich in der Literatur hinsichtlich der Beziehungen zwischen GKB und Tryptophanstoffwechsel als Vergleichsmöglichkeit nur die Arbeiten der Freiburger Gruppe um LANGENDORFF, die ihre Versuche allerdings an Mäusen vornahmen, woraus sich - im Vergleich zu Ratten - gewisse Einschränkungen ergeben. So finden STREFFER und Mitarbeiter (157), nach GKB mit 690 R eine unveränderte As-Ausscheidung. LANGENDORFF und Mitarbeiter (95) weisen dagegen nach einer Bestrahlung mit derselben Dosis sowohl für As als auch für Ky am 7. Tag p.r. eine erhöhte Konzentration im Urin der Mäuse nach. LANGENDORFF und Mitarbeiter schließen daraus, daß nach GKB eine erhöhte Konzentration an Ky auftritt, die so hoch ist, daß die Turn-over-rate der abbauenden Enzymsysteme einen normalen Ky-Abbau nicht mehr gewährleisten könne, so daß als Folge eine erhöhte Ausscheidung an Ky auftrete. Ky ist - wie aus Abb. 1 zu ersehen - sowohl Substrat für die Kynureninase als auch für die Kynurenin-Aminotransferase. Bei beiden Enzymen ist das PLP Cofenzym. In Untersuchungen bei Vitamin B₆-Mangel an Ratten zeigen WEBER und WISS (168) und WOLF et al. (171) beim Menschen, daß die Aktivität der Kynureninase auf 17 %, die der Kynurenin-Aminotransferase auf 58 % sinkt. Die Hemmung dieser Enzymsysteme bei Vitamin B₆-Mangel dürften auf einen PLP-Mangel zurückzuführen sein. Da bei Vitamin B₆-Mangel die Kynureninase stärker gehemmt wird als die Kynurenin-Aminotransferase, führt ein derartiger Mangel zu einem Anstieg der Urinausscheidung des Ky und der Xanthenensäure (Xs). Ein strahleninduzierter reiner Vitamin B₆-Mangel mußte demnach vorwiegend zu einer Erhöhung der Xs führen, wohingegen die As-Produktion zugunsten des anderen Abbaufweges verlassen würde. In unseren Versuchen ist jedoch nicht nur das Ky, sondern auch die As erhöht. Wir glauben deshalb nicht, daß GKB bei Ratten lediglich zu einem Vitamin B₆-Mangel führt. Die von U. ALBERT (2) parallel zu unseren Versuchen durchgeführten Xs-Bestimmungen scheinen diese Annahme zu bestätigen. THOMSON und MIKUTA (163) finden nach einer GKB von 1 000 R an Ratten bereits am 1. Tag p.r. einen Anstieg der Tryptophanpyrrolase und daraus resultierend eine erhöhte Urinausscheidung von Ky und As am 2. und 3. Tag p.r. Zu einer Störung der Kynureninase kommt es ihrer Meinung nach erst zu einem späteren Zeitpunkt. Auch nach Verabfolgung von 200 R stellen diese Autoren einen Anstieg der Tryptophanpyrrolase fest. Auch POPOV und ANKOV (132) berichten bei GKB an Ratten bis 1 800 R von einer Erhöhung der Tryptophanpyrrolase (auch Tryptophan-

Peroxidase-Oxidase = TPO) und zwar von einer zweifachen Erhöhung nach 4 Stunden, gefolgt von einer Erniedrigung bis fast zur Norm in der 72. Stunde und einer Erhöhung um das 2,5fache der Norm in der 72. Stunde. Die TPO ist das Enzym, welches aus Tryptophan das Kynurenin synthetisiert (4, 5, 32, 46, 70, 71, 75, 76, 77, 80, 81, 120, 161, s. auch Abb. 1). STREFFER (158) berichtet von einem Abfall der Kynureninase am 3. und 4. sowie 7. - 10. Tag p.r. nach GKB von 690 R und am 2. - 5. sowie 6. - 9. Tag p.r. nach GKB von 810 R an Mäusen. Bei Dosen unter 540 R findet STREFFER keine Abweichung der Kynureninaseaktivität. Diese Aussage deckt sich in gewissem Maße mit der von THOMSON und MIKUTA, so daß der Ky- und As-Anstieg bei den von uns applizierten niedrigen Dosen bei BKB mit einem Anstieg der TPO-Aktivität bei gleichbleibender Aktivität der Kynureninase erklärt werden kann. Auch HAMFELT (58) zeigt, daß beim Menschen eine Beziehung zwischen Steigerung der Aktivität der TPO und Anstieg von Ky und Xs im Urin besteht, ohne daß ein Vitamin B₆-Mangel vorliegt.

Über die Beeinflussung des Tryptophanstoffwechsels durch bösartige Tumoren beim Tier bestehen unterschiedliche Auffassungen. SHIBA (150, 151) berichtet bei tumortragenden Wistar-Ratten von einer beträchtlichen Verminderung der As-Ausscheidung und einer Zunahme der Ausscheidung von Tryptophan und Ky gegenüber Normaltieren. Da er eine Abnahme der Kynureninaseaktivität nachweisen konnte, vermutet er, daß bei tumortragenden Ratten der Abbau von Ky gestört und außerdem die Bildung von Tryptophanpyrrolase reduziert ist. Eine Verminderung der TPO-Aktivität wäre der erste und die Unterdrückung des nachfolgenden metabolischen Abbaus des Ky wären die nächsten Schritte, die zu einer Anhäufung und vermehrten Ausscheidung des Ky sowie zu einer Verminderung der As-Ausscheidung führen. Auch KAWACHI (73, 74) zeigt, daß es bei tumortragenden Ratten 5 - 10 Tage nach der Tumorumplantation zu einer Abnahme der TPO-Aktivität kommt. Er führt diesen Abfall auf ein Toxohormon zurück, daß vom Tumor produziert werde. Diese frühe Phase des tumorinduzierten TPO-Abfalles werde gefolgt von einer späten Phase vermehrter Aktivität als Ausdruck einer Stress-Reaktion. Ebenso fand MATUO (105) bei Rhodamin-Fibrosarkomtragenden Ratten eine Abnahme der TPO-Aktivität gegenüber der von Normalratten. Eine Abnahme der TPO-Aktivität stellt auch ICHII (69) bei EHRlich-Ascitestumor-tragenden Mäusen fest. Ein biphasisches Verhalten der TPO-Aktivität weist auch WOOD et al. (173) bei Mäusen mit LEWIS-Sarkom nach. DOHI (43) bemerkt im Urin bei Rhodamin-Fibrosarkomtragenden Ratten einen Anstieg der Kynureninkonzentration. Unsere Ergebnisse während des Tumorstadiums bei Ratten ergeben ebenfalls eine erhebliche Erhöhung des Kynurenins. Auch die As ist an einzelnen Tagen beträchtlich erhöht. Dieser Befund steht im Widerspruch

zu den Ergebnissen von SHIBA (150, 151), der eine generelle Abnahme der Kynureninase bei Tumoren annimmt, wonach es nicht zu einer Erhöhung der As kommen dürfte. Nach unseren Ergebnissen ist an einzelnen Tagen ein Abfall der Kynureninase zu vermuten, so z. B. am 8. und 12. Tage unseres Versuches. An diesen Tagen ist die As-Ausscheidung im Vergleich zu der von Normaltieren erniedrigt.

Da der Tryptophanstoffwechsel des Säugetierorganismus sowohl durch ionisierende Strahlen als auch durch Tumoren beeinflusst wird, stellt sich die Frage, ob diese Einflüsse zu denselben Veränderungen führen, sich also eventuell summieren, oder ob jeder der beiden Einflüsse an einer anderen Stelle des Tryptophanstoffwechsels Veränderungen bewirkt, so daß sich gegebenenfalls diese beiden Einflüsse aufheben können. Unsere Ergebnisse lassen eine endgültige Beantwortung dieser Frage nicht zu. Immerhin fallen die großen Ähnlichkeiten zwischen den Verlaufskurven der Ky- und As-Ausscheidung nach GKB und denen nach TKB auf. Bei drei Versuchen mit Teilkörperexposition unter verschiedenen Bestrahlungsbedingungen finden wir als vermutliche Strahlenwirkung eine gleichzeitige Erhöhung des Ky und der As. Das könnte, wie auch bei GKB, mit einer Zunahme der TPO-Aktivität erklärt werden. Eine eventuelle Erniedrigung der Enzymaktivität, wie sie von den genannten Autoren bei Tumorwachstum angegeben wird, könnte durch Bestrahlung aufgehoben werden. Vor allem ist auf die Parallelität der Verlaufskurven der Ausscheidung der beiden Metabolite bei 12 x 25 R GKB und 4 x 250 R TKB in 4-tägigen Abständen hinzuweisen. Während des Tumorwachstums bei Ratten beobachten wir eine extrem hohe Ausscheidung von Ky und As. Den steilen Abfall der Ausscheidungswerte - insbesondere den der As - der bereits einen Tag nach der 1. Bestrahlung mit 250 R TKB erfolgt, möchten wir als einen Bestrahlungseffekt deuten. Auch der weitere hohe Anstieg von Ky und As im Verlauf dieses Versuchs ist wohl dem Bestrahlungseinfluß zuzuschreiben, besonders, wenn man die Verlaufskurven der Ausscheidungen der Versuche mit 20 x 15 R GKB und 1 x 280 R GKB zur vergleichenden Betrachtung heranzieht. Sowohl nach GKB als auch nach TKB an Ratten ist kein sicherer Anhalt für einen ausschließlichen Vitamin B₆-Mangel festzustellen, vielmehr dürfte es sich um komplexe Stoffwechselvorgänge handeln, bei denen der Vitamin B₆-Mangel nur eine Komponente darstellt. Es ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, daß U. ALBERT (2) in parallellaufenden Untersuchungen auch die Xs nach TKB an Ratten in erhöhter Konzentration im Urin findet. Die Vermutung, daß durch Strahlung eine Erhöhung der TPO-Aktivität im Säugetierorganismus induziert wird, wird hierdurch gestützt, denn das bei einer gesteigerten TPO-Aktivität vermehrt anfallende Ky kann gleichermaßen über den Weg der Kynureninase und der Kynurenin-Aminotransferase abgebaut werden. Das

muß eine Erhöhung der drei Tryptophanmetabolite Ky, As und Xs im Urin zur Folge haben (4, 5, 61, 133), so wie es in unseren Versuchen zum Ausdruck kommt.

Über die Normalausscheidung von Tryptophanmetaboliten beim Menschen finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Manche Autoren konnten keine freie As im menschlichen Urin nachweisen, sondern nur As in Form des Glukuronides oder als 3-Hydroxy-anthranilsäure (3-HAs) oder das nächste Abbauprodukt der As, die o-Aminohippursäure. Zusammenfassend, ohne den Anspruch auf Vollzähligkeit, ergibt sich folgendes Bild:

als glukuronierte As:	HANKES	(61)	$0,58 \pm 0,16$ mg/Tag
	PRICE	(133)	$0,58 \pm 0,5$ mg/Tag
	BROWN	(23)	$0,65 - 0,82$ mg/Tag
	WOLF	(170)	$0,66 (0,51-0,96)$ mg/Tag
	PRICE	(137)	$0,69$ mg/Tag
	BROWN	(27)	$0,85 \pm 0,4$ mg/Tag
als freie As:	KOCHEN	(82)	0 bei Säulenchromatographie Spuren bei direkter Dünnschichtchromatographie
	PRICE	(141)	$0,12 \pm 0,23$ mg/Tag
	MARVER	(103)	$0,5 - 1,8$ mg/Tag
	TOMPSETT	(164)	$0,90 (0,3-2,2)$ mg/Tag
	MICHAEL	(112)	
		a) Männer:	ca. $2,83$ mg/Tag
		b) Frauen:	ca. $1,93$ mg/Tag
	BOYLAND	(18)	$12 (6-23)$ mg/L 24h
	GEHRMANN	(48)	16
	ALBERT	a) Männer:	$4,28$ mg/Tag
		b) Frauen:	$4,92$ mg/Tag

Normale Kynureninkonzentrationen im menschlichen Urin nach:

PRICE	(141)	$0,57 \pm 0,21$ mg/Tag
HANKES	(61)	$1,02 \pm 0,33$ mg/Tag
BENASSI	(13)	
	a) Männer:	$1,1$ mg/Tag
	b) Frauen:	$1,9$ mg/Tag
PRICE	(137)	$1,27$ mg/Tag
KOCHEN	(82)	$1,4$ mg/Tag Säulenchromatographie

KOCHEN	(82) 1,8 mg/Tag direkte Dünnschichtchromatographie
BROWN	(27) 1,45 $\pm$ 0,75 mg/Tag
YESS	(174) 1,47 mg/Tag
PRICE	(133) 1,56 $\pm$ 0,21 mg/Tag
MILLER	(177) 1,8 - 4,0 mg/Tag
TOMPSETT	(164) 1,8 - 4,9 mg/Tag
PRICE	(135) 2,50 mg/Tag
MARVER	(103) 2,5 - 5,4 mg/Tag
WOLF	(170) 2,91 (2,08-3,75) mg/Tag
HANKES	(60) a) Männer: 2,92 mg/Tag b) Frauen: 2,08 mg/Tag
BROWN	(23) 2,92 - 3,12 mg/Tag
MICHAEL	(112) a) Männer: 5,56 mg/Tag b) Frauen: 3,48 mg/Tag
ALTMANN	(4) 6,23 - 16,65 mg/Tag
BOYLAND	(18) 10 mg/L 24 h
GEHRMANN	(48) 14,1 mg/L 24h
ALBERT	a) Männer: 2,71 mg/Tag b) Frauen: 2,84 mg/Tag

Die unterschiedlichen Werte können auf verschiedene Untersuchungsmethoden zurückzuführen sein. So werden zur Trennung der Metabolite aus dem Urin die beiden von uns benutzten Austauschverfahren, daneben die Papierchromatographie, die direkte Dünnschichtchromatographie und andere Methoden angewendet. Zur Konzentrationsbestimmung kommen die Spektralphotometrie, die UV'-Spektralphotometrie und die Fluoreszenzphotometrie, zur Anwendung (9, 12, 18, 23, 33, 40, 42, 51, 104, 118, 127, 165). Trotz oder gerade wegen dieser vielen Verfahren ist das Problem, exakte Bestimmungen von Tryptophanmetaboliten im Urin und Blut durchzuführen, nicht endgültig gelöst. Für die Beurteilung störender Einflüsse auf den Tryptophanstoffwechsel ist aber letztlich nicht die exakte quantitative Bestimmung notwendig, sondern vielmehr die Erfassung von über die Norm erhöhter oder erniedrigter Ausscheidung, wie es in graphisch dargestellten Verläufen von Ausscheidungswerten ihren Ausdruck findet. So zeigen die von uns im Methodenvergleich angewandten

Verfahren zwar quantitativ erhebliche Unterschiede, in den Bildern der graphischen Darstellung ähneln sie sich aber so sehr, daß sie hinsichtlich unserer Fragestellung eine gute Aussagemöglichkeit bieten.

Sowohl durch Tierversuche als auch durch Beobachtungen am Menschen läßt sich zeigen, daß ein Tumor generell in das Stoffwechselgeschehen seines Trägers eingreift, also auch in den Tryptophanabbau. BOYLAND et al. (19) stellt eine Vermehrung des Serotonins und der Hydroxyindolessigsäure bei Larynx-Karzinom und Bronchial-Karzinom fest, Veränderungen im Tryptophanstoffwechsel spielen nach TERENCEVA (162) eine große Rolle in der Pathogenese von Leukämie und anderen Krebsarten. In diesem Zusammenhang wurde der Tryptophanstoffwechsel in Bezug auf maligne Tumoren erst interessant. Zahlreiche Autoren berichten vor allem über einen abnormen Tryptophanstoffwechsel mit abnormen Urinausscheidungen von Tryptophanmetaboliten bei Tumoren der Nieren und ableitenden Harnwege, insbesondere der Harnblase (3, 11, 22, 24, 29, 30, 122, 130, 135, 138, 144, 148, 170, 175). BOYLAND und WILLIAMS (18) und QUAGLIARELLO (143) weisen im Urin von Patienten mit Harnblasenkrebs erhöhte Konzentration an Ky, As und 3-HAs nach. PRICE et al. postulieren, daß die im Urin von Patienten mit Harnblasenkarzinom vermehrt gefundenen Tryptophanmetabolite für die Karzinombildung verantwortlich sind oder, anders ausgedrückt, daß Patienten mit abnormen Tryptophanstoffwechsel häufig Harnblasentumoren entwickeln (137). Erhöhte Ky-Ausscheidungen zeigen sich nach WOLF (170) auch bei der benignen sogenannten Prostatahypertrophie, sowie nach BENASSI et al. (11), GEHRMANN (48) und PERISSINOTTO (130) bei Prostata-Karzinom. GEHRMANN (48) zeigt außerdem, daß es zu Erhöhungen von As im Urin bei Patienten mit Bronchial-Karzinom, Hypernephrom und einigen Leukämieformen, zu Erhöhungen von Ky im Urin bei Patienten mit Bronchial-Karzinom und nach Tryptophanbelastung, auch bei Patienten mit akuter Leukämie sowie bei Patienten mit Magen-Darm-Karzinomen kommt. Untersuchungen des Tryptophanstoffwechsels bei Tumorerleiden plus Bestrahlung finden wir nur bei GIESSING und WARREN (52). Sie führen den Anstieg einiger Aminosäuren im Urin, vor allem nitrogener Substanzen, nicht allein auf eine Strahlenwirkung zurück.

Unseren Versuchen liegt ein unterschiedliches Krankengut zugrunde: sowohl hinsichtlich Geschlecht und Alter als auch nach Art, Sitz und Stadium der Tumoren, sowie hinsichtlich unterschiedlicher Bestrahlungsarten und -dosen. Kein Patient zeigt jedoch über die gesamte Dauer der Beobachtung eine normale Urinausscheidung von Ky und As. Es ist schwierig, die Art der Beeinflussung von ionisierenden Strahlen und Tumoren auf den Tryptophanstoffwechsel des Menschen, wie schon bei den Ratten, zu deuten. Wie der Versuch an

Ratten zeigt, führt Tumorwachstum allein zu hohen Ausscheidungen von Ky und As. Die Tierversuche zeigen aber auch, daß es ebenso nach Bestrahlung zu erhöhten Konzentrationen der beiden untersuchten Metabolite kommt. Bei den zwei Patientinnen mit Collum-Karzinomen beobachten wir, daß die anfangs, bei Patientin E. B. excessiv, erhöhten Ausscheidungswerte unter der Bestrahlung auf normale Werte absinken. Die Vermutung liegt nahe, daß die Ausscheidungserhöhung von Ky und As bei Tumorwachstum einerseits und nach Bestrahlung andererseits auf zwei verschiedenen Mechanismen beruhen, die sich im Falle unserer beiden Patientinnen gerade aufheben könnten, so daß normale Ausscheidungen resultierten. Selbstverständlich können nur weitere Untersuchungen diese Annahme klären. Allerdings gibt es einige Punkte unserer Untersuchungen, die wir sowohl bei den Patienten als auch bei den Tieren beobachten und die ein gleichartiges Verhalten im Bereich des Tryptophanstoffwechsels wahrscheinlich machen. Bei Mensch und Tier verhalten sich Ky und As im Bild ihrer Ausscheidungskurven weitgehend identisch, so daß auch beim Menschen ionisierende Strahlen zu erhöhten Konzentrationen von Ky und As im Urin zu führen scheinen. Wir sehen, daß es bei Patient H. S. (Morbus HODGKIN), bei Patient Ch. S. (Ösophaguskarzinom) und bei Patient H. K. (Hypernephrom) im Laufe jeder Woche, also während der Bestrahlungsperiode, zu einem Anstieg der Ausscheidung der beiden Tryptophanmetabolite kommt, also nach einem bestrahlungsfreien Wochenende niedriger liegen. Bei unserem Versuch mit fraktionierter TKB mit 4×250 R in 4-tägigen Abständen an Ratten beobachten wir ein ähnliches Bild: nach Bestrahlung kommt es zu erhöhter Ky- und As-Ausscheidung, am 3. und 4. Tag p.r. zu einem Absinken und sofort nach der nächsten Bestrahlung zu einem erneuten Anstieg der Ausscheidungswerte. Ebenso kommt es nach GKB an Ratten, am deutlichsten bei 12×25 R, unter der Bestrahlung zu einem starken Anstieg der Urinkonzentration von Ky und As und nach Absetzen der Bestrahlung sofort zum Absinken der Ky- und As-Ausscheidung auf normale Werte. CREPALDI und PARPAJOLA (38) und MUSAJO et al. (121) stellen fest, daß im Urin von 28 an Morbus HODGKIN Erkrankten bei allen ein pathologischer Anstieg des Ky, bei 8 von ihnen auch ein Anstieg der 3-HAs zu bemerken ist. CHABNER (34) findet bei Morbus HODGKIN eine vermehrte Ausscheidung von Ky und Xs.

Bei GEHRMANN (48) weisen 7 Fälle von Morbus HODGKIN, nach Tryptophanbelastung, eine Erhöhung des Ky auf, während die As etwas niedriger als normal ist. Bei unseren 2 Lymphogranulomatose-Patienten finden wir sowohl für Ky als auch für As anfangs erhöhte Ausscheidungen. Auf die Bestrahlung hin kommt es zunächst zu einer Normalisierung. Im Laufe der weiteren Bestrahlung ergibt sich ein erneuter Anstieg, der seine Maxima eben-

falls meist am Ende der Bestrahlungswoche hat. Das ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß durch die Bestrahlung der Einfluß des Tumors auf den Tryptophanstoffwechsel gedämpft wird, und daß somit der folgende Anstieg der Metabolite im Urin als Strahleneffekt zu werten ist.

LANGENDORFF und Mitarb. (96) führen Schwankungen der Ausscheidung von Tryptophanmetaboliten auf Induktion und Repression von enzymatischen Prozessen zurück, d. h. durch vermehrtes Angebot an Tryptophan im Organismus kann es zunächst zu einer Induktion der TPO mit resultierender vermehrter Bildung von Kynurenin kommen. Eine hohe Ky-Konzentration kann wiederum die Synthese der TPO hemmen.

Als ein weiterer interessanter Gesichtspunkt ist die hormonelle Beeinflussung des Tryptophanstoffwechsels, z. B. durch Ovulationshemmer (66), durch Östrogen - oder durch Progesterongaben (171, 172), anzuführen. Nach BROWN et al. (26) und ROSE et al. (145) sinkt die Kynureninaseaktivität nach Östrogengaben. ROSE (144) stellt ferner fest, daß es bei älteren Menschen, besonders bei Männern, ebenfalls zu einer erhöhten Ausscheidung von Tryptophanabbauprodukten, insbesondere von Ky und Xs, kommt. Er erklärt diese Beobachtung mit einem zunehmenden Einfluß von Östrogenen, deren Produktion beim älteren Manne relativ vermehrt ist. MICHAEL (112), BENASSI (13) und auch wir ermitteln, daß sowohl die Ausscheidung für Ky als auch für As bei gesunden Frauen geringgradig höher liegt als bei gesunden Männern. Da auch Tumorträger in der Mehrzahl ältere Menschen sind, müssen die Beziehungen Tumor-Alter-Östrogene-Tryptophanstoffwechsel noch weiter geklärt werden. Auch Corticosteroide beeinflussen den Tryptophanstoffwechsel und zwar hauptsächlich die TPO-Aktivität (32, 36, 46, 53, 54, 79, 147). Nach GENEFEKE et al. (50) fördert Cortisol, nach ALTMANN und GREENGARD (4, 5) auch Hydrocortison die Aktivität der TPO. ALTMANN und GREENGARD bemerken, daß die beobachtete erhöhte Ky-Ausscheidung bei Schizophrenie, Morbus HODGKIN, Sklerodermie und Nierentuberkulose von dem Stress herrühren kann, mit dem diese Krankheiten einhergehen. Nach diesen Autoren könnte der Stress über eine Stimulierung der Hypophyse zur vermehrten Ausschüttung von Hydrocortison und somit zu einer Steigerung der TPO mit daraus resultierender erhöhter Ausscheidung von Ky- und natürlich auch As - führen.

Nach KORBITZ et al. (83) sowie nach CAVILL (33) ist eine alleinige Erhöhung des Ky mit einem Vitamin B₆-Mangel, so wie er nach BERNDT und HILLER (15) bei Tumorkranken auftritt, zu erklären. GEHRMANN (48) führt eine erhöhte Ausscheidung von Ky und As auf einen Pyridoxal- und gleichzeitigen Lactoflavinmangel zurück. Nach KNOX (78) kann

ein abnormer Anstieg von Tryptophanmetaboliten im Urin entweder einer relativen Unzulänglichkeit der Kynureninase infolge Pyridoxalmangels oder einem Anstieg der TPO-Aktivität oder beiden gleichzeitig zugeschrieben werden. Wir sehen die von uns gefundenen, meist gleichzeitig auftretenden Erhöhungen von Ky und As im Urin von Mensch und Ratte sowohl nach Bestrahlung als auch bei Tumoren nicht allein als Folge eines reinen Vitamin B₆-Mangels an, sondern wir vermuten komplexe Vorgänge im Tryptophanstoffwechsel, bei denen neben einem PLP-Mangel vor allem Veränderungen von Enzymaktivitäten, insbesondere der TPO, eine Rolle spielen dürften. Offen bleibt, ob erhöhte Urinausscheidungen von Ky und As aus einem direkten Einfluß der Bestrahlung oder des Tumors herrühren oder ob sie, im Sinne von ALTMANN und GREENGARD, als Ergebnis einer Stresswirkung, wie sie bei Bestrahlung und Tumorträgern auftreten könnten, anzusehen sind.

Es bedarf weiterer Untersuchungen, speziell über Aktivitätsveränderungen der am Tryptophanstoffwechsel beteiligten Enzyme und über Cortisol-Hydrocortisonausschüttung der Nebennierenrinde unter Bestrahlung und/oder Tumoreinfluß, um diese Fragen weiter abzuklären.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wird auf die Bedeutung des Tryptophans für den Stoffwechsel von Pflanze und Tier hingewiesen. Der Tryptophanstoffwechsel beim Menschen und die Bedeutung der Abbauprodukte des Tryptophans sowie deren Ausscheidungsprodukte bei einigen Krankheiten werden erläutert. Es wird ein kurzer Abriss über die Geschichte der Entdeckung des Tryptophans und seiner Produkte gegeben. Frühere Untersuchungen über den Einfluß ionisierender Strahlen, sowohl für die Aktivitäten von Enzymen und auf das als Coenzym am Tryptophanstoffwechsel beteiligte Pyridoxal-5-Phosphat (PLP), als auch Untersuchungen über den Einfluß von malignen Tumoren auf den Tryptophanstoffwechsel, werden kurz dargestellt.

Wir untersuchten über einen Zeitraum von mindestens 10 Tagen im Urin von Wistaratten die Ausscheidung von den beiden Tryptophanmetaboliten Kynurenin und Anthranilsäure unter folgenden Bedingungen:

1. Normalausscheidung von 80 männlichen und 46 weiblichen Tieren
2. Nach Ganzkörperbestrahlung mit
 - a) 1 x 280 R an 40 weiblichen Tieren
 - b) 12 x 25 R an 24 männlichen Tieren
 - c) 20 x 15 R an 20 weiblichen Tieren
3. Während des Wachstums eines implantierten T58-Lymphosarkoms bei 24 männlichen Tieren
4. Nach Teilkörperbestrahlung von Tumorratten (T58-Lymphosarkom) mit
 - a) 4 x 250 R an 4 aufeinanderfolgenden Tagen bei 24 männlichen Tieren
 - b) 4 x 250 R in 4-tägigen Abständen an 24 männlichen Tieren
 - c) 1 x 1000 R an 24 männlichen Tieren
 - d) 1 x 1000 R und anschließende Gabe von 20 mg Cyclophosphamid bei 24 weiblichen Tieren
5. Mit zwei verschiedenen Methoden die Ausscheidung von Anthranilsäure
 - a) bei 24 männlichen Tieren unter normalen Bedingungen
 - b) bei 16 männlichen, tumortragenden Tieren.

Ferner wurde die Ausscheidung von Kynurenin und Anthranilsäure bei 3 männlichen Normalpersonen über je 10 Tage und bei 2 weiblichen Normalpersonen über je 14 Tage, sowie bei 9 Tumorpacienten mit Bestrahlungstherapie über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen bestimmt.

Die Ergebnisse zeigen, daß es zu erhöhter Ausscheidung von Kynurenin und Anthranilsäure bei Ratten sowohl nach Ganzkörperbestrahlung als auch bei Tumorwachstum und nach Teilkörperbestrahlung bei tumortragenden Ratten kommt. Im einzelnen ergeben sich:

- a) bei 1 x 280 R Ganzkörperbestrahlung am 2. Tag p.r. und am 7. bzw. 9. Tag p.r. eine erhöhte Ausscheidung der beiden Metabolite
- b) bei fraktionierter Ganzkörperbestrahlung (12 x 25 R und 20 x 15 R) kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der beiden Tryptophanausscheidungsprodukte
- c) bei Tumorwachstum zeigen sich Ausscheidungsmaxima am 6. bzw. 8. Tag und am 11. bzw. 12. Tag nach der Tumortransplantation
- d) die Ausscheidung von Kynurenin und Anthranilsäure bei einmaliger und fraktionierter Teilkörperbestrahlung ist der bei einmaliger und fraktionierter Ganzkörperbestrahlung sehr ähnlich
- e) nach Injektion von Cyclophosphamid kommt es zu einem Abfall der unter Tumorwachstum und einmaliger Tumorteilkörperbestrahlung von 1000 R angestiegenen Ausscheidung der beiden Metabolite
- f) der Methodenvergleich zeigt quantitative Unterschiede; die Ausscheidung der Anthranilsäure bei Normaltieren liegt nach Methode STREFFER um den Faktor 4,2, bei tumortragenden Tieren um den Faktor 4,4 unter der nach der Methode BROWN und PRICE ermittelten Ausscheidung; die graphischen Darstellungen der Ausscheidungswerte zeigen jedoch ähnliche Verlaufskurven
- g) bei den 9 Tumorpatienten mit Bestrahlungstherapie finden wir insgesamt erhöhte Ausscheidungen von Kynurenin und Anthranilsäure; bei einigen Patienten ist zu beobachten, daß es im Laufe jeder Woche, also während der Bestrahlungsperiode, zu einem Anstieg der Ausscheidung kommt, während die Werte am Beginn jeder Woche, also nach einem bestrahlungsfreien Wochenende, niedriger liegen.

Zusammenfassend zeigt sich also, daß es sowohl nach Ganzkörperbestrahlung, bei Tumorwachstum und nach Teilkörperbestrahlung an Ratten als auch bei Tumorpatienten mit Bestrahlungstherapie zu einer deutlichen Beeinflussung des Tryptophanstoffwechsels mit Änderungen der Urinausscheidung von Kynurenin und Anthranilsäure kommt, was durch die Untersuchungen anderer Autoren an Ratten und an Mäusen bestätigt wird. Nach fraktionierter GKB ergibt sich ein kontinuierlicher Anstieg der beiden Tryptophanmetaboliten im Ratten-

urin und zwar für Anthranilsäure nach einer Dosis von 75 R, für Kynurenin nach einer Dosis von 150 R, so daß wir hier die Dosis vermuten, bei der es zu nachweisbaren Ausscheidungsveränderungen kommt. Da sich nach Teilkörperbestrahlung an tumortragenden Ratten, insbesondere nach fraktionierter Teilkörperbestrahlung ähnliche Ausscheidungsveränderungen zeigen wie nach der Ganzkörperbestrahlung, werten wir sie ebenfalls als einen Bestrahlungseffekt. Diese Veränderungen scheinen nicht allein durch einen strahleninduzierten Vitamin B₆-Mangel bedingt zu sein. Vielmehr neigen wir zu der Ansicht, daß es sich um komplexe Stoffwechselvorgänge handelt, bei denen neben PLP-Mangel vor allem Aktivitätsveränderungen der am Tryptophanstoffwechsel beteiligten Enzyme, insbesondere der Tryptophan-Peroxidase-Oxidase, eine Rolle spielen. Diese Ansicht wird durch die gleichzeitig erhöhte Ausscheidung von Kynurenin und Anthranilsäure sowie durch die gleichzeitig erhöhte Ausscheidung von Xanthurensäure, wie in zu unseren Versuchen parallellaufenden Untersuchungen nachgewiesen wurde, als auch durch die Messung von Enzymaktivitäten unter Bestrahlung durch andere Autoren gestützt. Die Veränderungen des Tryptophanstoffwechsels bei Tumorkranken während der Strahlentherapie lassen sich ebenfalls nicht nur mit einem Vitamin B₆-Mangel erklären. Unsere Ergebnisse und die Untersuchungen anderer Autoren lassen vermuten, daß auch hier komplexe Stoffwechselvorgänge, wie Änderungen von Enzymaktivitäten - insbesondere der Tryptophan-Peroxidase-Oxidase - hormonelle Einflüsse und Stresswirkung als auslösende Ursachen in Frage kommen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ABDEL - TAWAB, G.A. Studies on Tryptophan Metabolism in Bilharzial Hepatic Fibrosis and Non-Bilharzial Hepatic Cirrhosis in Childhood
Acta Pädiat. Scand. 58 (1969) 54 - 58
- 2) ALBERT, U. Untersuchungen zum Tryptophanstoffwechsel bei bestrahlten Tumorträgern (Mensch und Ratte)
Med. Diss., Mainz, 1972 (in Druck)
- 3) ALLEN, M. J.,
E. BOYLAND,
C. T. DUKES,
E. S. HORNING,
J. G. WATSON Cancer of the Urinary Bladder Induces in Mice with Metabolites of Aromatic Amines and Tryptophan
Brit. J. Cancer 11 (1957) 212 - 218
- 4) ALTMANN, K.,
O. GREENGARD Correlation of Kynurenine Excretion with Liver Tryptophan Pyrrolase Levels in Disease and after Hydrocortisone Induction
J. Clin. Invest. 45 (1966) 1527 - 1534
- 5) ALTMANN, K.,
O. GREENGARD Tryptophan Pyrrolase Induced in Hormon Liver of Hydrocortisone: Effect of Excretion of Kynurenine
- 6) ALTMANN, K.,
G. A. MILLER Disturbance of Tryptophan Metabolism in Congenital Hypoplastic Anaemia
Nature (London) 172 (1955) 863
- 7) AMBANELLI, U.,
A. RUBINO Some Aspects of Tryptophan-Nicotinic Acid Chain in Hodgkin Disease: Relative Roles of Tryptophan Loading and Vitamin Supplementation on Urinary Excretions of Metabolites
Hämat. Lat. 5 (1962) 49 - 73
- 8) ANSTAD, W.,
J. R. CLAMP,
C. F. MCCARTHY,
A. E. READ Some Observations on the Metabolism of L-Tryptophan
Biochim. Biophys. Acta 148 (1967) 89 - 91
- 9) BENASSI, C. A. Recerche Chromatografiche su Derivati Biologici del Triptofano
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 27 (1951) 420 - 421
- 10) BENASSI, C. A. Tryptophan Metabolism in Schizophrenic Patients
J. Neurochem. 7 (1961) 264 - 270
- 11) BENASSI, C. A.,
B. PERISSINOTTO,
G. ALLEGRI The Metabolism of Tryptophan in Patients with Bladder Cancer and Other Biological Diseases
Clin. Chim. Acta 8 (1963) 822 - 831
- 12) BENASSI, C. A. Sulla Determinazione di Metaboliti del Triptofano Nelle Urine e Sulla Loro Eliminazione Normale Nello'uomo
Att. Ist. Veneto Sci. Letters Arti Classe Sci. Mat. Nat. 120 (1963-1964) 201 - 207

- 13) BENASSI, C. A. On the Determination of Small Amounts of Tryptophanmetabolites and their Occurrence in the Normal Human Urine
Clin.Chim.Acta 17 (1967) 383-391
- 14) BERG, C. P. Physiology of D-Amino Acids
Physiol.Rev. 33 (1953) 145-189
- 15) BERNDT, H.,
J. HILLER Vitamin B₆-Mangel bei malignen Tumoren und der Einfluß der Strahlentherapie
Strahlenenth. 118 (1962) 293-299
- 16) BISCHOFF, F.,
J. J. RUPP Influence of Vitamin-B₆ and Panthotenic Acid on Growth of Sarkoma 180⁹
Arch.Pathol. 35 (1943) 713-716
- 17) BOUTWELL, R. K.,
M. K. BRUSH,
H. P. RUSCH The Influence of Vitamins of the B-Komplex on the Induction of Epithel Tumor in Mice
Canc.Res. 9 (1949) 747-752
- 18) BOYLAND, E.,
J. E. GASSON,
D. C. WILLIAMS 5-Hydroxytryptaminexcretion in Patients with Carcinoma of the Larynx and Bronchus
Lancet 271 (1956) 975
- 19) BOYLAND, E.,
D. C. WILLIAMS The Metabolism of Tryptophan in Patients Suffering from Cancer of the Bladder
J.Biochem. 64 (1956) 578-582
- 20) BRAUNSTEIN, A. E. Enzymatic Formation of Alanine from L-Kynurenine and L-Tryptophan, and the Role of Vitamin-B₆ in this
Chem.Abstr. 43 (1949) 62-64
- 21) BRAUNSTEIN, A. E. Enzymatic Formation of Alanine from L-Kynurenine and L-Tryptophan, and the Role of Vitamin-B₆ in this
Biokhimiya 14 (1949) 163-179
- 22) BROWN, R. R.,
J. M. PRICE, J. B. WEAR The Metabolism of Tryptophan in Bladder Tumors
Proc.Am.Assoc.Canc.Res. 2 (1955) 7
- 23) BROWN, R. R.,
J. M. PRICE Quantitative Studies on the Metabolism of Tryptophan in the Urine of Dog, Cat, Rat and Man
J. of Biol.Chem. 219 (1956) 985-997
- 24) BROWN, R. R. The Metabolism of Tryptophan in Patients with Bladder Cancer
Acta Univ.Intern.Contra Cancrum 16 (1960) 299-303
- 25) BROWN, R. R.,
J. M. PRICE,
M. J. THORNTON The Effect of Vitamin Supplementation on the Urinary Excretion of Tryptophan Metabolites in Pregnant Woman
J.Clin.Invest. 40 (1961) 617-623
- 26) BROWN, R. R.,
D. P. ROSE,
J. M. PRICE,
H. WOLF Tryptophan Metabolism as Affected by Anovulatory Agents
Ann.Ny.Acad.Sci. 166 (1969) 44-48

- 27) BROWN, R.R.,
J.M. PRICE,
S.W. BURNEY,
G.H. FRIEDELLE Lack of Effect of Smoking on the Excretion of Tryptophan Metabolites by Man
Canc. Res. 30 (1970) 611-614
- 28) BROWN, F.C. Urinary Excretion of Tryptophan Metabolites by Schizophrenic Individuals
Amer. J. Psychiat. 117 (1960) 63-65
- 29) BRYAN, G.T.,
C.R. MORRIS Absorption by Mouse and Rat Urinary Bladder of Glycine, Tryptophan and Glucose
Nature (London) 210 (1966) 857-858
- 30) BRYAN, G.T. Role of Tryptophan Metabolites in Urinary Bladder Tumors
Amer. Indust. Hyg. Ass. J. 30 (1969) 27-34
- 31) CAREDDU, P. Veränderungen des Tryptophanstoffwechsels bei Blitz-Nick-Salaam-Krämpfen
Helvet. Pädiat. Acta 18 (1963) 398-407
- 32) CARLSON, J.R.,
J.A. DYER A Comparison of Tryptophan Pyrrolase Adaption in Cattle, Sheep and Rat
J. of Nutrition 100 (1970) 94-100
- 33) CAVILL, A. J. Estimation of the Tryptophan Metabolites Xanthurenic Acid, 3-Hydroxykynurenine and Kynurenine
Clin. Chim. Acta 18 (1967) 285-289
- 34) CHABNER, B.A. Abnormalities of Tryptophan Metabolism and Plasma Pyridoxalphosphate in Hodgkin Disease
The New England J. of Med. 282 (1970) 838-843
- 35) CHARCONNET-HARDING, F.
C.E. DALGLIESH,
A. NEUBERGER The Relation Between Riboflavin and Tryptophan Metabolism in the Rat
J. Biochem. 53 (1953) 513-520
- 36) CIVEN, M.,
W.E. KNOX The Independence of Hydrocortisone and Tryptophan Inductions of Tryptophan Pyrrolase
J. of Biol. Chem. 234 (1959) 1787-1790
- 37) COZZOLINO, G. Urinary Elimination of some Tryptophan Metabolites in Humans During Hyperthyreosis Before and After Treatment With Pyridoxine
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper 45 (1969) 532-536
- 38) CREPALDI, G.,
A. PARPAJOLA Excretions of Tryptophan Metabolites in Different Forms of Haemoblastosis
Clin. Chim. Acta 9 (1964) 106-117
- 39) DALGLIESH, C.E. The Relation Between Pyridoxine and Tryptophan Metabolism Studied in Rat
J. Biochem. 52 (1952) 3-14
- 40) DALGLIESH, C.E.,
S. TEKMAN The Excretion of Kynurenine and 3-Hydroxykynurenine by Man
J. Biochem. 56 (1954) 458-463

- 41) DALGLIESH, C.E. The Relation Between Thiamine, Biotin and Tryptophan Metabolism in the Rat
J.Biochem. 61 (1955) 328-334
- 42) DALGLIESH, C.E. Two Dimensional Paperchromatography of Urinary Indoles and Related Substances
J.Biochem. 64 (1956) 481-485
- 43) DOHI, J. Studies on the Enzymatic Formation in Tumor-bearing Animals: Adaptive Formation of Tryptophan Pyrrolase in Livers of Tumor-bearing and Hormone Administered Rats
J.Nava.Med.Assoc. 12 (1961) 635-649
- 44) ELLINGER, A. Die Entstehung der Kynurensäure
Z.Physiol.Chem. 43 (1904-1905) 325-337
- 45) FAURBYE, A. Investigations on Tryptophan Metabolism (Via Kynurenine) in Schizophrenic Patients
Acta Psychiat.Scand. 40 (1964) 244-248
- 46) FEIGELSON, P.,
O. GREENGARD Regulation of Liver Tryptophan Pyrrolase Activity
J.Biol.Chem. 237 (1962) 1908-1913
- 47) GARATTINI, S.,
A. VEGETO Careza in Vitamina-B₆ e Inibita Crescita Tumorale
Giorn.Lt.Chemioterapia 2 (1955) 41-45
- 48) GEHRMANN, G. Pyridoxinmangelzustände bei Tumoren und ihr biochemischer Nachweis
Folia Haematologica 8 (1963) 338-345
- 49) GELLHORN, A.,
L.O. JONES Pyridoxine Deficient Diet and Desoxypridoxine in the Therapie of Lymphosarkoma and Acute Leukaemia in Man
Blood 4 (1949) 60-65
- 50) GENEFEKE, J.K.,
D. RALTER,
C. DREUX Effets du Cortisol sur l'Elimination Urinaire des Hydroxyindols et de la Cynurénine
Clin.Chim.Acta 24 (1969) 239-245
- 51) GINOULHIAC, C. Osservazione sul Dosaggio Coloremtrico della Chinurenina e di Altri Derivati del Triptofano
Experientia 7 (1951) 390-391
- 52) GJESSING, E.,
S. WARREN Effect of Radiation on the Excretion of Some of the Nitrogenous Constituents of Urine in Man
Radiat.Res. 15 (1961) 276-289
- 53) GREENGARD, O.,
M.A. SMITH,
G. ACS Relation of Cortisone and Synthesis of Ribonucleic Acid to Induces and Development Enzyme Formation
J.Biol.Chem. 238 (1963) 1548-1551
- 54) GREENGARD, O.,
N. MENDELSON,
G. ACS Effect of Cytoplasmic Particles on Tryptophan Pyrrolase Activity of Rat Liver
J.Biol.Chem. 241 (1966) 304-308

- 55) HABIGHORST, L.V.,
L. DIETHELM
Tierexperimentelle Untersuchungen zur postoperativen
Tumorstrahlung
Strahlenth. 135 (1968) 257-268
- 56) HADDOX, C.H.,
M.S. SASLOW,
B. SELIGMAN,
J. STAUFFER
Altered Monoamine Oxidase Activity in Erythrocytes
of Rheumatics
Biochem. Biophys. Acta 81 (1964) 184-187
- 57) HAGBERG, B.,
A. HAMFELT,
O. HANSON
Epileptic Children With Disturbed Tryptophan
Metabolism Treated With Vitamin-B₆
Lancet 1 (1964) 145
- 58) HAMFELT, A.
Enzymatic Alterations of Pyridoxalphosphat in Plasma
by Decarboxylation of L-Tyrosine 14-C' and a Com-
parison With Tryptophan Load Test
Scand. Clin. Lab. Invest. 20 (1967) 1-10
- 59) HAMFELT, A.
Pyridoxal Phosphate Concentration in Plasma and
Tryptophan Load Test During Pregnancy
Clin. Chim. Acta 25 (1969) 91-96
- 60) HANKES, L.V.,
R.R. BROWN,
L. SCHIFFER,
M. SCHMAELER
Tryptophan Metabolism in Humans With Various Types
of Anaemia
Blood 32 (1968) 649-661
- 61) HANKES, L.V.,
J.E. LEKLEM,
R.R. BROWN,
R.C.P.M. MERKEL
Abnormal Tryptophan Metabolism in Pellagra Patients
Metabolism 19 (1970) 465-467
- 62) HARTWEG, H.,
G. BÖWING
Zur Wirkung des Vitamin-B₆ im strahlengeschädigten
Organismus. Untersuchungen über den Tryptophan-
stoffwechsel röntgenologisch bestrahlter Tiere
Strahlenth. 106 (1958) 289-293
- 63) HEELEY, A.F.
The Biochemical and Clinical Effect of Pyridoxine
in Children With Brain Disorders
Clin. Sci. 35 (1968) 381-389
- 64) HEIDELBERGER, C.,
M. GULBERG,
A.F. MORGAN,
S. LEPKOVSKY
Concerning the Mechanism of the Mammalian Conver-
sion of Tryptophan into Kynurenine, Kynurenic Acid
and Nicotinic Acid
J. Biol. Chem. 175 (1948) 471-472
- 65) HEIDELBERGER, C.,
M. GULBERG,
A.F. MORGAN,
S. LEPKOVSKY
Tryptophan Metabolism
J. Biol. Chem. 179 (1949) 143-155
- 66) HEILMANN, H.H.
Über den Einfluß von Ovulationshemmern auf den
Tryptophanstoffwechsel in Abhängigkeit von Vitamin-B₆
Klin. Wochenschrift 46 (1968) 1059-1060

- 67) HUGHES, P.A.M. Metabolism of Tryptophan in Childhood Epilepsy
Arch.Dis.Childh. 41 (1966) 642-651
- 68) ICHIJAMA, A.,
S. NAKAMURA,
H. KAWAI, T. HONJO,
Y. NISHIZUKA,
O. HAYAISHI,
S. SENOH Studies on the Metabolism of the Benzene Ring of
Tryptophan in Mammalian Tissues. II. Enzymatic
Formation of L-Aminomuconic Acids from
3-Hydroxyanthranilic Acid
J.Biol.Chem. 240 (1965) 740-749
- 69) ICHII, S. Studies on Tryptophan Peroxidase in the Liver of
Tumorbearing Animals
Gann 49 (1958) 125-135
- 70) ITAGAKI, C.,
Y. NAKAYAMA Studien über den intermediären Stoffwechsel des
Tryptophans. XXXV. Zur Kenntnis der Tryptophan-
pyrrolase und des Kynurenins
Z.Physiol.Chem. 270 (1941) 83-96
- 71) JULIAN, J.A. A Two-step Mechanism for the Regulation of Trypto-
phan Pyrrolase
Arch.Biochem. 128 (1968) 637-645
- 72) KARLSON, P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 5. Auflage,
Stuttgart 1966
- 73) KAWACHI, T. Studies on Tryptophan Pyrrolase of Tumor-bearing
Rats With Special Reference to the Function of
Adrenal Gland
Gann 52 (1961) 219-224
- 74) KAWACHI, T. Effect of Basic Protein from Tumor Tissue on Liver
Tryptophan Pyrrolase Activity
Gann 52 (1961) 213-217
- 75) KNOX, W.E.,
A.H. MEHLER The Conversion of Tryptophan to Kynurenine in Liver
I. The Coupled TPO-System Forming Formylkynurenine
J.Biol.Chem. 187 (1950) 419-431
- 76) KNOX, W.E.,
A.H. MEHLER The Conversion of Tryptophan to Kynurenine in Liver
II. The Enzymatic Hydrolysis of Formylkynurenine
J.Biol.Chem. 187 (1950) 431-438
- 77) KNOX, W.E.,
A.H. MEHLER The Adaptive Increase of the Tryptophan Peroxidase-
Oxidase System of Liver
Science 113 (1951) 237-238
- 78) KNOX, W.E. The Relation of Liver Kynureninase of Tryptophan
Metabolism in Pyridoxin Deficiency
J.Biochem. 53 (1953) 379-385
- 79) KNOX, W.E.,
V.H. AUERBACH The Hormonal Control of Tryptophan Peroxidase in
the Rat
J.Biol.Chem. 214 (1955) 307-313
- 80) KNOX, W.E.,
M.M. PIRAS, K.TOKUYAMA Tryptophan Pyrrolase in Liver
J.Biol.Chem. 241 (1966) 297-303

- 81) KNOX, W.E.,
M.M. PIRAS,
K. TOKUYAMA Tryptophan Pyrrolase in Liver
J.Biol.Chem. 242 (1967) 2959-2965
- 82) KOCHEN, W.,
K. HOCHBERG Untersuchung über den Tryptophanstoffwechsel bei
Blasencarcinom
Zschr.für Krebsforschung 73 (1970) 251-264
- 83) KORBITZ, B.C.,
J.M. PRICE,
R.R. BROWN Quantitative Studies on the Tryptophan Metabolism
in the Pyridoxine Deficient Rat
J. of Nutrition 80 (1963) 55-59
- 84) KOTAKE, J. Studien über den intermediären Stoffwechsel des
Tryptophans. X.-XI. Mitteilung
Z.Physiol.Chem. 193 (1931) 139-215
- 85) KOTAKE, J. Studien über den intermediären Stoffwechsel des
Tryptophans. XII.-XVII. Mitteilung
Z.Physiol.Chem. 214 (1933) 1-33
- 86) KOTAKE, J. Studien über den intermediären Stoffwechsel des
Tryptophans. XVIII.-XXIV. Mitteilung
Z.Physiol.Chem. 243 (1936) 237-264
- 87) KOTAKE, J.,
S. GOTO Studien über den intermediären Stoffwechsel des
Tryptophans. XXVII. Mitteilung
Z.Physiol.Chem. 248 (1937) 41-56
- 88) KOTAKE, J. Studien über den intermediären Stoffwechsel des
Tryptophans. XXVIII.-XXXV. Mitteilung
Z.Physiol.Chem. 270 (1941) 41-96
- 89) KOTAKE, J.,
T. MASAYAMA Studien über den intermediären Stoffwechsel des
Tryptophans. XVIII. Mitteilung: Über den Mechanismus
der Kynureninbildung des Tryptophans
Z.Physiol.Chem. 243 (1936) 237-244
- 90) KOTAKE, J.,
Y. NAKAYAMA Studien über den intermediären Stoffwechsel des
Tryptophans. XXXIV. Mitteilung: Über die Anthra-
nilsäurebildung aus Kynurenin durch Organsaft
Z.Physiol.Chem. 270 (1941) 76-88
- 91) KUHN, E. Alterations of Tryptophan Metabolism Induces by
Sleep Deprivation
Experientia 24 (1968) 901-902
- 92) KUSCHINSKY, G.,
H. LÜLLMANN Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 3. Auflage
Stuttgart 1967
- 93) LADNER, H.-A. Zur Beeinflussung der Strahlenwirkung bei Mensch
und Tier
Med.Welt 2 (1965) 106-110
- 94) LANGENDORFF, H.,
H.J. MELCHING,
H.A. LADNER Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz
XXXI. Mitteilung: Zum Wirkungsmechanismus des
5-Hydroxytryptamins im Strahlenschutzversuch
Strahlenth. 109 (1959) 554-560

- 95) LANGENDORFF, H.,
H. J. MELCHING,
Ch. STREFFER Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz
XL. Mitteilung: Veränderungen des Aminosäurestoff-
wechsels weißer Mäuse durch subletale Ganzkörper-
bestrahlung
Strahlenth. 114 (1961) 525-534
- 96) LANGENDORFF, H.,
H. J. MELCHING,
Ch. STREFFER Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz
XLII. Mitteilung: Der Einfluß des 5-Hydroxytryptamins
auf strahlenbedingte Veränderung des Aminosäurestoff-
wechsels
Strahlenth. 116 (1961) 1-14
- 97) LANGENDORFF, H.,
H. J. MELCHING,
Ch. STREFFER Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz
XLVI. Mitteilung: Zum Anteil des Adenylsäuresystems
am Strahlenschaden des Säugetiers
Strahlenth. 118 (1962) 341
- 98) LANGENDORFF, H.,
U. HAGEN Die Wirkung einer Röntgenbestrahlung auf die Aktivität
der 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase
Naturwissensch. 45 (1963) 665
- 99) LEPKOVSKY, S. A Green Pigment-Producing Compound in Urine of
Pyridoxine-Deficient Rats
J. Biol. Chem. 144 (1942) 135-138
- 100) LEPPÄNEN, V. V. E. Metabolism of Tryptophan in Cancer of Various Sites
Ann. Med. Exp. Fenn. 41 (1963) 123-137
- 101) LOEFER, J. B. Effect of Pyridoxine and Desoxypyridoxine on Rat
Fibrosarkoma Grafts
Cancer Res. 11 (1951) 481-484
- 102) MAAR, D.,
P. ALEXANDER Concerning the Mechanism of the Increased RNA-se
Activity in Lymphatic Cells Following Whole-Body
Irradiation
Int. J. Radiat. Res. 6 (1963) 93
- 103) MARVER, H. S. Studies on Tryptophan Metabolism. I. Urinary Tryp-
tophan Metabolites in Hypoplastic Anaemias and
Other Haematologic Disorders
J. Lab. Clin. Med. 58 (1961) 425-436
- 104) MASON, M.,
C. P. BERG The Metabolism of D- and L-Tryptophan and L-Ky-
nurenine by Liver and Kidney Preparations
J. Biol. Chem. 195 (1952) 515-524
- 105) MATUO, J. Effect of Growth of Rhodamine Sarcoma in Rat on
Some Liver Enzyme Activities
Cann 59 (1968) 299-316
- 106) MAURER, H.-J.,
R. DITTMAYER Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und
der Nuklearmedizin
38. Deutscher Röntgenkongress, Berlin 1956,
Beiheft zu Band 86

- 107) McDONALD, J.W.D. Participation of Nicotinamide Mononucleotide in Pyridine Nucleotide Synthesis in Tumor and Host Liver
Canc.J.Biochem. 45 (1967) 179-190
- 108) McDONALD, J.W.D. The Utilization of Tryptophan and it's Metabolites for Pyridine Nucleotide Synthesis in Tumor and Host Liver
Canc.Res. 28 (1968) 666-671
- 109) MEISTER, A. Enzymatic Transfer of Alpha-Aminogroups
Science 120 (1954) 43-50
- 110) MELCHING, H.J.,
O. MESSERSCHMIDT,
Ch. STREFFER Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz XLIV. Mitteilung: Der therapeutische Einfluß der Splenektomie auf den Strahlenschaden
Strahlenth. 116 (1961) 395-397
- 111) MELCHING, H.J. Zur Frage einer Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit beim Säugetier
Strahlenth. 120 (1963) 34-73
- 112) MICHAEL, A.F.,
K.N. DRUMMOND Tryptophan Metabolism in Man
J.Clin. Invest. 43 (1964) 1730-1746
- 113) MIHICH, E.,
C.A. NICHOL The Effect of Pyridoxine Deficiency on a Mouse Sarkoma 180
Canc. Res. 19 (1959) 279-284
- 114) MIHICH, E.,
C.A. NICHOL The Effect of Pyridoxine Deficiency on a Spectrum of Mouse and Rat Tumors
Canc. Res. 19 (1959) 1244-1248
- 115) MIHICH, E. Host Defense Mechanism in the Regression of Sarcoma 180 in Pyridoxine Deficient Mice
Canc. Res. 22 (1962) 369-374
- 116) MIHICH, E. 4-Desoxypyridoxine and Dietary Pyridoxine Deficiency
Canc. Res. 25 (1965) 153-160
- 117) MILLER, L.T.,
H. LINKSWILER Effect of Protein Intake of the Development of Abnormal Tryptophan Metabolism by Men During Vitamin-B₆ Depletion
J. of Nutrition 93 (1967) 53-59
- 118) MOORE, S.,
W. STEIN Procedures for the Chromatographic Determination of Amino Acids on Four Percent Cross-Linked Sulfonated Polyesterene Resins
J. Biol. Chem. 211 (1954) 893-906
- 119) MORCZEK, A.,
D. MÜCKE Wirkung ionisierender Strahlen auf den biologischen Effekt von Vitaminen der B-Gruppe
Strahlenth. 102 (1957) 525-538
- 120) MUSAJO, L.,
A. SPADA,
D. COPPINI Isolation of 3-Hydroxyanthranilic Acid from Pathological Human Urine after Administration of L-Tryptophan
J. Biol. Chem. 196 (1952) 185-188

- 121) MUSAJO, L.,
C.A. BENASSI,
A. PARPAJOLA
Excretion and Isolation of Kynurenine and 3-Hydroxykynurenine from Human Pathological Urine
Clin.Chim.Acta 1 (1956) 229-235
- 122) MUSAJO, L.,
C.A. BENASSI
Aspects of Disorders of the Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism in Man
Adv.Clin.Chem. 7 (1964) 63-135
- 123) MUSAJO, L.
Some New Aspects of Tryptophan Metabolism
Med.J. of Osaka Univ. 19 (1968) 7-12
- 124) NISHUZUKA, Y.,
A. ICHIIYAMA,
R.K. GHOLSON,
O. HAYASHI
Studies on the Metabolism of the Benzene Ring of Tryptophan in Mammalian Tissues. I. Enzymatic Formation of Glutaric Acid from 3-Hydroxyanthranilic Acid
J.Biol.Chem 240 (1965) 735-739
- 125) NG, C.Y.,
Y. HAGINO,
P.P. SWAN,
L.M. HENDERSON
Metabolism of Tryptophan in Isolated Perfused Rat Liver
J. of Nutrition 99 (1969) 465-473
- 126) O'BRIEN, D.
A. GROSHEK
The Abnormality of Tryptophan Metabolism in Children with Mongolism
Arch.Disease Childh. 37 (1962) 17-20
- 127) OTANI, C.
Studien über den intermediären Stoffwechsel des Tryptophans. XXXII. Mitteilung: Eine Farbenreaktion des Kynurenins und die Ergebnisse von einigen mit ihrer Hilfe ausgeführter Tierversuche
Z.Physiol.Chem. 270 (1941) 60-68
- 128) PASQUARIELLO, G.,
L.T. TENCONI
Urinary Excretion of Nicotinic Acid Derivates in Rheumatoid Arthritis
Lancet 1 (1964) 675-676
- 129) PERSON, W.N.,
J.P. OWEN,
G.W. HUDSON,
W.J. DORBY
Effect of Whole-Body X-Irradiation in Urinary Vitamin-B₆ Excretion of Rats
Amer.J. of Physiol. 173 (1953) 120-133
- 130) PERISSINOTTO, B.
Urinary Excretion of Tryptophan Metabolites in Patients with Renal Pelvis and Parenchyma Tumors
Urol.Intern. 17 (1964) 175-182
- 131) POLLACK, M.A.,
A. TAYLOR,
R.J. WILLIAMS
B-Vitamins in Human, Rat, Mouse Neoplasms
Univ.Tex.Pub. N° 4237 (1942) 56-71
- 132) POPOV, P.G.,
V.K. ANKOV
Induzierte Enzyme und ionisierende Strahlen. - Mitteilungen über Veränderungen der Tryptophan-pyrrolaseaktivität bei der Ratte und Bestrahlung (Originaltitel russisch)
Radiobiologia (Moskau) 10 (1970) 32-36

- 133) PRICE, J.M.,
R.R. BROWN,
M. ELLIS Excretion of Tryptophan Metabolites by Humans
Ingesting a Constant Diet
J. of Nutrition 60 (1956) 323-333
- 134) PRICE, J.M. Tryptophan Metabolism Before and During Treatment
by Chelation (EDTA)
J. Invest. Dermatol. 29 (1957) 289-298
- 135) PRICE, J.M. Disorders of Tryptophan Metabolism
Univ. Mich. Med. Bull. 24 (1958) 461-485
- 136) PRICE, J.M. Tryptophan Metabolism in Prophyria, Schizophrenie
and a Variety of Neurological and Psychiatric Diseases
Neurology 9 (1959) 456-468
- 137) PRICE, J.M.,
J.B. WEAR,
R.R. BROWN,
E.J. SATTER,
C. OLSON Studies on Etiology of Carcinoma of Urinary Bladder
J. of Urol. 83 (1960) 376-382
- 138) PRICE, J.M. Studies on the Etiology of Carcinoma of the Urinary
Bladder
Acta Un. Int. Cancr. 18 (1962) 684-688
- 139) PRICE, J.M.,
R.R. BROWN,
N. YESS Testing the Functional Capacity of the Tryptophan-
Niacin Pathway in Man by Analysis of Urinary Meta-
bolites
Advanc. Metabol. Disorders 2 (1965) 159-225
- 140) PRICE, J.M. Factors Which Alter the Metabolism of Tryptophan
Med. J. of Osaka Univ. 19 (1968) 31-33
- 141) PRICE, J.M. Excretion of Urinary Tryptophan Metabolites by Pa-
tients with Congenital Hypoplastic Anaemias
(Diamond-Blackfan-Syndrom)
J. Lab. Clin. Med. 75 (1970) 316-324
- 142) PURKO, J. Mechanism of Pyridine Nucleotide Synthesis in
EHRlich-Ascites Carcinoma and Host Liver
Canc. J. Biochem. 45 (1967) 179-190
- 143) QUAGLIARELLO, E. Tryptophan-nicotinic Acid Metabolism in Patients
with Tumors of the Bladder: Changes in the Excretory
Products after Treatment with Nicotinamide and Vita-
min-B₆
Brit. J. Cancer 15 (1961) 367-372
- 144) ROSE, D.P. The Influence of Sex, Age and Breast Cancer on
Tryptophan Metabolism
Clin. Chim. Acta 18 (1967) 221-225
- 145) ROSE, D.P.,
R.R. BROWN The Influence of Sex and Estrogens on Liver Kynureninase
and Kynurenine Aminotransferase in the Rat
Acta Biochim. Biophys. 184 (1969) 412-419

- 146) ROTH, J.S.,
J. BUKOVSKY,
H.J. EICHEL The Effect of Whole-Body X-Irradiation on the
Activity of Some Acid Hydrolases in Homogenates
and Subcellular Fractions of Rat Spleen
Radiat.Res. 16 (1962) 72-76
- 147) SCHMINKE, R.T.,
E.W. SWEENEY,
C.M. BERLIN The Role of Synthesis and Degredation in the Control
of Rat Liver Tryptophan Pyrrolase
J.Biol.Chem. 240 (1965) 322-331
- 148) SCHLEGEL, J.U.,
G. PIPKIN,
L. BANOWSKY Urine Composition on the Etiology of Bladder Tumor
Formation
J.of Urol. 97 (1967) 479-481
- 149) SHAPIRO, D.M.,
M.E. SHILLS,
L.S. DIETRICH Quantitative Differences Between Tumor and Host as
a Basis for Cancer Chemotherapy
Canc.Res. 13 (1953) 703-708
- 150) SHIBA, S.,
A. TERAWAKI,
J. TOMIYMA Liver Kynureninase Activity of Tumor Bearing Animals
Biken J. 6 (1963) 17-20
- 151) SHIBA, S. Studies on the Tryptophan Metabolism in Tumor Bearing
Animals
Gann 55 (1964) 41-47
- 152) SNELL, E.E. Chemical Structure in Relations to Biological Activities
of Vitamin-B₆
Vitamins Hormons (N.Y.) 16 (1958) 77-125
- 153) SÖNNICHSEN, N.,
M. FEUERSTEIN,
J. KÖLZSCH Untersuchungen über die Ausscheidung von Tryptophan-
Metaboliten bei Kranken mit zirkumskripter und pro-
gressiver Sklerodermie
Dermatol.Wschr. 154 (1968) 601-608
- 154) STREFFER, Ch. Strahlen-Biochemie, Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York 1969
- 155) STREFFER, Ch.,
P. von HASSELT Strahlentherapie (in Vorbereitung)
- 156) STREFFER, Ch. Habilitationsschrift, Freiburg 1967
- 157) STREFFER, Ch.,
H. LANGENDORFF Untersuchungen über einen biologischen Strahlen-
schutz; 77. Mitteilung: Der Einfluß des 5-Hydroxy-
tryptamins auf strahlenbedingte enzymatische Verän-
derungen im Tryptophanstoffwechsel
Strahlenth. 131 (1966) 453-460
- 158) STREFFER, Ch.,
H. LANGENDORFF Zum Abbau des Tryptophans und Kynurenins nach Ganz-
körperbestrahlung im Lebergewebe der Maus
Int.J.Radiat. 11 (1966) 455-463
- 159) STREFFER, Ch.,
O. MESSERSCHMIDT Untersuchungen über Kombinationsschäden
9. Mitteilung: Enzymatische Untersuchungen des
Tryptophanstoffwechsels von Mäusen, die durch eine
Kombination von Ganzkörperbestrahlung und offener
Hautwunde belastet wurden
Strahlenth. 136 (1968) 88-92

- 160) TAKAMI, M. Studies on Pyridoxine Deficiency in Rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 129 (1968) 110-117
- 161) TANAKA, T.,
W.E. KNOX The Nature and Mechanism of the Tryptophan
Pyrrolase (Peroxidase-Oxidase) Reaction of Pseudomonas and of Rat Liver
J. Biol. Chem. 234 (1959) 1162-1170
- 162) TARENT'eva, E.J. Cytochemical Studies of Indol Derivates in Hemopoetic
Elements
Chem. Abstr. 55 (1961) 1161-1169
- 163) THOMSON, J.F.,
E.T. MIKUTA Effect of Total Body X-Irradiation on the Tryptophan
Peroxidase Activity of Rat Liver
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 124 (1967) 29-36
- 164) TOMPSETT, S.J. The Determination in Urine of Some Metabolites of
Tryptophan, Kynurenine, Anthranilic Acid and
3-Hydroxyanthranilic Acid and Reference to the
Presence of o-Aminophenol in Urine
Clin. Chim. Acta 4 (1959) 411-419
- 165) TOMPSETT, S.J. 3-Hydroxykynurenine in Human Urine
Clin. Chim. Acta 5 (1960) 411-418
- 166) WALDSCHMITT, M.,
H. POLLAK, Ch. STREFFER Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz
76. Mitteilung: Die Aktivität der Tryptophan- und
Kynureninhydroxylase in der Leber von Mäusen nach
Bestrahlung in vivo und ihre Beeinflussung durch
5-Hydroxytryptamin
Strahlenth. 131 (1966) 415-422
- 167) WALSH, M.P.,
P.J. HOWORTH, V. MARKS Pyridoxine Deficiency and Tryptophan Metabolism in
Chronical Alcoholics
Amer. J. Clin. Nutr. 19 (1966) 379-383
- 168) WEBER, F.,
O. WISS Über die unterschiedliche Beeinflussung des Trypto-
phanstoffwechsels bei Vitamin-B₆-Mangel in der Ratte
Z. Physiol. Chem. 331 (1963) 124-128
- 169) WEIR, D.R.,
W.A. MORNINGSTAR The Effect of Pyridoxine Deficiency Induces by
Desoxy pyridoxine on Acute Lymphatic Leukaemia
Blood 9 (1954) 173-182
- 170) WOLF, H. Studies on the Metabolism of Tryptophan in Patients
with Benign Prostatic Hypertrophy or Cancer of the
Prostate
J. of Urol. 100 (1968) 537-543
- 171) WOLF, H.,
J.M. PRICE, R.R. BROWN, P.O. MADSEN Studies on Tryptophan Metabolism in Male Subjects
Treated with Progestational Agents
Scand. J. of Clin. and Labor. Invest. 25 (1970) 237-249

- 172) WOLF, H.,
R.R. BROWN,
J.M. PRICE,
P.O. MADSEN
Studies on Tryptophan Metabolism in Male Subjects
Treated with Female Sex Hormones
J.of Clin.Endocrin. and Metabol. 51 (1970) 397-408
- 173) WOOD, S. Jr.,
R.S. RIVLIN,
W.E. KNOX
Biphasic Changes of Tryptophan Peroxidase Levels
in Tumor-bearing Mice and in Subjected to Growth
Hormone and Stress
Canc.Res. 16 (1956) 1053-1058
- 174) YESS, N.,
J.M. PRICE,
R.R. BROWN,
P.B. SWAN,
H. LINKSWILER
Vitamin-B₆-Depletion in Man, Urinary Excretion
of Tryptophan Metabolites
J. of Nutrition 84 (1964) 229-236
- 175) YOSHIDA, O.,
R.R. BROWN,
G.T. BRYAN
Relationship Between Tryptophan Metabolism and
Heterotopic Recurrences of Human Urinary Bladder
Tumors
Cancer 25 (1970) 773-780

An dieser Stelle möchte ich dem Direktor des Institutes für Klinische Strahlenkunde, Herrn Professor Dr. med. L. DIETHELM, und seinem Mitarbeiter, Herrn Professor Dr. med. H.-A. LADNER, für die Stellung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente sowie für die freundliche Beratung, die sie mir zuteil werden ließen, meinen herzlichen Dank aussprechen.

Frau Breinig und Frau Schwarzhaupt danke ich für die Herstellung der Zeichnungen.

LEBENS LAUF

Am 10. Januar 1945 wurde ich, Horst P. Albert, als Sohn des Hoteldirektors Emil Eduard Albert und seiner Ehefrau Marlies, geb. Ratjczek, in Salzburg (Österreich) geboren.

Auf Grund der deutschen Staatsbürgerschaft wurden wir nach dem Krieg aus Österreich ausgewiesen. Wir zogen nach Bad Oeynhausen in Westfalen. Hier besuchte ich von 1951 bis 1954 die Volksschule. Wegen eines Stellungswechsels meines Vaters zogen wir im Herbst 1954 nach Königswinter am Rhein. Hier beendete ich die Volksschule und besuchte nach bestandener Aufnahmeprüfung von 1955 bis 1960 das Siebengebirgsgymnasium in Bad Honnef. Ein erneuter Stellungswechsel meines Vaters führte die Familie nach Wiesbaden. Dort bestand ich im Februar 1964 an der Gutenberg-Schule, Gymnasium für Jungen, die Reifeprüfung.

Ich leistete zunächst meine, auf ein Jahr verkürzte, Wehrpflicht bei der Marine ab, wo ich als Seekadett ausschied. Im Sommersemester 1965 immatrikulierte ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz an der Medizinischen Fakultät. Im Frühjahr 1966 bestand ich hier die Naturwissenschaftliche Vorprüfung. Eine Krankheit zwang mich zu einer halbjährlichen Beurlaubung. Im Frühjahr 1968 legte ich an der gleichen Universität die Ärztliche Vorprüfung ab. Am 2. Juli 1971 beendete ich hier das Medizinische Staatsexamen. Am 7.7.1971 heiratete ich die jetzige Medizinalassistentin Ursula Albert, geb. Thellmann, die am 28.12.1971 unsere Tochter Andrea gebär.

Ich selbst war zunächst vom 1. August 1971 bis 30. April 1972 als Medizinalassistent an den Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden tätig. Zur Zeit bin ich Medizinalassistent in der Urologischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg.

